2,4 - D:

QUELQUES QUESTIONS ACTUELLES

CNRC N° 20648

85-3234/

CONSEIL NATIONAL DE RECHERCHES DU CANADA

COMITÉ ASSOCIÉ SUR LES CRITÈRES SCIENTIFIQUES

CONCERNANT L'ÉTAT DE L'ENVIRONNEMENT

2,4-D: QUELQUES QUESTIONS ACTUELLES

Sous-comité des pesticides et composés

organiques industriels

Publication CNRC n° 20648

du

Secrétariat de l'environnement

Droits de la Couronne réservés

1984

En vente, moyennant commandes prépayées, au:

Service des publications NRCC/CNRC
Ottawa, Canada K1A 0R6

Prix: 5,00 $

Le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a été créé par le Conseil national de recherches du Canada en réponse à un mandat du gouvernement fédéral visant à élaborer des directives scientifiques pour définir la qualité de l'environnement. Ce Comité s'intéresse strictement aux critères scientifiques, les normes de pollution et les objectifs étant la responsabilité des autorités de réglementation et étant établis dans le but de lutter contre la pollution. Ces normes et objectifs sont d'abord basés sur des critères scientifiques, mais ils tiennent compte également de l'impact socio-économique optimal des mesures proposées ainsi que de l'état de la technologie existante.

Le programme du Comité associé comprend l'évaluation des données disponibles relatives à la probabilité des effets de produits de contamination sur les organismes récepteurs, ainsi que l'appréciation des principes fondamentaux et des connaissances scientifiques qui y sont apparentés. On s'intéresse surtout aux produits de contamination et aux organismes récepteurs (et leurs interactions) qui sont importants pour notre pays, car les évaluations faites dans d'autres pays ou dans d'autres régions ne s'avèrent pas toujours pertinentes pour le Canada.

Les membres du Comité associé, de ses Sous-comités et de ses Groupes d'experts siègent à titre volontaire et sont choisis suivant leur compétence individuelle et leur expérience applicable, tout en tenant compte de l'équilibre qu'il faut conserver entre tous les secteurs au Canada. La responsabilité de la qualité des documents d'étude appartient au Comité associé. Chaque rapport est soigneusement revu suivant une méthode comprenant des étapes multiples, méthode qui a été établie et qui est contrôlée par le Conseil national de recherches du Canada, afin de conserver l'objectivité dans la présentation de connaissances scientifiques, la publication et la diffusion d'un rapport n'étant effectuées qu'après révision complète.

Nous invitons les intéressés à émettre des commentaires sur les documents du Comité associé, commentaires qui seront ensuite soigneusement revus par des Groupes d'experts. On envisage la révision périodique de ces critères scientifiques au fur et à mesure des nouvelles connaissances.

Tous les ouvrages publiés par le Comité associé le sont en français et en anglais.

MANDAT DU SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET PRODUITS CHIMIQUES ORGANIQUES INDUSTRIELS

(1) Rédaction de rapports critiques faisant l'appréciation et la collation des diverses relations de cause à effet, permettant l'estimation de produits chimiques organiques de synthèse au Canada. Ces documents établiront des critères servant à évaluer les modes d'utilisation présents et futurs; et

(2) Identification des lacunes dans les critères disponibles et préparation de recommandations pour la recherche future dans ces domaines.

Pour remplir ce mandat, le Sous-comité a dressé une liste d'un certain nombre de composés prioritaires qui feront l'objet d'études. De vastes rapports mettront en perspective les observations diverses et quelque peu obscures dont fait état la littérature. Les documents comprennent des comptes rendus qui résument les critères disponibles et la recherche nécessaire. Ils contiennent également les données sur lesquelles est basée la vue d'ensemble.

Le mandat du Sous-comité ne comprend ni l'élaboration d'objectifs et de normes, ni le développement d'évaluations des risques, ni l'établissement de modes d'emploi homologués au Canada. Le Sous-comité ne tient nullement compte des aspects techniques, économiques, esthétiques, juridiques ou politiques, mais s'intéresse uniquement à l'information scientifique et aux critères environnementaux. Les documents constituent l'un des éléments nécessaires à la considération et à l'évaluation des risques. D'autres organismes, tant fédéraux que provinciaux, ont la responsabilité de décider des usages des produits chimiques organiques de synthèse au Canada et il leur appartient de trouver un juste milieu entre les risques et les avantages associés à l'emploi de ces produits dans notre société.

Veuillez adresser toutes demandes de renseignements concernant les activités du Sous-comité au: Secrétariat de l'environnement du Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Canada).

AVIS

CONCERNANT LES RAPPORTS DE CE SOUS-COMITE QUI CONTIENNENT DES DONNEES PROVENANT DE INDUSTRIAL BIOTEST LABORATORIES

Piclorame: les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. 1974. CNRC n° 13685

Endosulfan: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. CNRC n° 14099

Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. 1976. CNRC n° 14105

Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. 1977. CNRC n° 16074

Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers. 1977. CNRC n° 16073

Bacillus thuringiensis: ses effets sur l'état de l'environnement. 1977. CNRC n° 15386

Polychlorobiphényles: critères biologiques pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1979. CNRC n° 16078

Ecotoxicologie du chlorpyrifos. 1979. CNRC n° 16080

Carbofurane: critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. 1979. CNRC n° 16741

Il y a quatre ans environ, les autorités canadiennes et américaines se sont rendu compte d'irrégularités dans plusieurs rapports concernant des animaux et publiés par Industrial Biotest Laboratories Incorporated de Northbrook, Illinois, E.-U. Des chercheurs de Santé et Bien-être Canada avec leurs collègues américains de l'Environmental Protection Agency, en essayant de vérifier ces études, ont trouvé que les évaluations de la securité de 97 pesticides sont étayées, soit totalement, soit en partie, par les études provenant de Industrial Biotest Laboratories. D'après des tentatives de vérification, on trouve qu'une proportion considérable des études n'est pas valable. Ces organismes gouvernementaux ont demandé de refaire les études là où des renseignements nécessaires à l'évaluation des risques pour l'homme sont "suspects". On ne dispose pas encore des détails qui ont suscité leur demande.

Cet avis concerne les rapports suivants publiés par le Sous-comité des pesticides et des produits organiques industriels: piclorame, endosulfan, fénitrothion, Bacillus thuringiensis, polychlorobiphényles, chlorpyrifos et carbofurane. Dans ces documents figurent des études toxicologiques effectuées par les Laboratoires en question, études qui doivent être considérées "suspectes" à la lumière de la situation actuelle. Donc, en l'absence d'une validation sans équivoque, il faut éviter l'emploi des critères formulés selon les données provenant de Industrial Biotest Laboratories. Avec la publication d'autres renseignements sur la situation et d'études de remplacement, le Sous-comité examinera la nécessité de remettre à jour certains de ses rapports.

AUTEURS

Président: J.R. Roberts[α]
Secrétaire: P.B. Curry[α]

Chapitre 1: J.R. Roberts, P.B. Curry, M.F. Mitchell[α]

Chapitre 2: H.W. Leung[β], M.F. Mitchell, P.B. Curry, J.R. Roberts

Chapitre 3: H.W. Leung, M.F. Mitchell, P.B. Curry, J.R. Roberts

Chapitre 4: R.S. Crabbe[γ], P.B. Curry

Chapitre 5: L.C. Neri[δ], M.M. Cohen[δ], P.B. Curry

[α] Secrétariat de l'environnement, Conseil national de recherches, Ottawa (Ontario) K1A 0R6

[β] Secrétariat de l'environnement; adresse actuelle: Graduate School of Public Health, San Diego State University, San Diego (Californie) 92182

[γ] Établissement aéronautique national, Conseil national de recherches, Ottawa (Ontario) K1A 0R6

[δ] Département d'épidémiologie et de médecine communautaire, Université d'Ottawa, (Ontario) K1H 8M5

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier M. Earl Maser et M. Gordon Copp qui ont préparé la présente monographie en vue de sa publication, ainsi que Kathy O'Connor et Mary Legault qui l'a dactylographiée avec minutie et patience. Nous tenons également à remercier M.D. Riedel du ministère de la Santé national et du Bien-être social qui a revu ce rapport en détail et proposé certaines améliorations.

TABLE DES MATIÈRES

		PAGE
LISTE DES FIGURES		11
LISTE DES TABLEAUX		12
LISTE DES ANNEXES		14
1.0	INTRODUCTION, CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS	15
1.1	Introduction	15
1.2	Critique et recommandations	16
2.0	QUESTION: QUELLE EST LA RELATION ENTRE LES EFFETS NEFASTES SUR LA REPRODUCTION ET LA CONTAMINATION DU 2,4-D PAR DES DIOXINES?	23
3.0	QUESTION: QUELLE EST L'EXPLICATION DES TROUBLES NEUROLOGIQUES OBSERVÉS CHEZ LES PERSONNES EXPOSÉES AU 2,4-D?	29
3.1	Neurotoxicité et distribution tissulaire	29
3.2	Généralité des hypothèses	36
4.0	QUESTION: QUELLE EST L'EXPOSITION ACCIDENTELLE SUBIE PAR LES PERSONNES SE TROUVANT À PROXIMITÉ LORS D'APPLICATION AÉRIENNE DE 2,4-D?	39
4.1	Méthode de pulvérisation aérienne	40
4.1.1	Pulvérisation en milieu agricole et en milieu forestier	40
4.2	Modèle informatique	41
4.2.1	Structure du modèle	41
4.2.2	Scénarios de pulvérisation	41
4.3	Exposition accidentelle simulée	42
4.3.1	Résultats des simulations	42
4.3.2	Calcul de l'exposition	46
4.4	Résultats des simulations - Discussion	46
4.4.1	Risque d'exposition par entraînement du nuage par le vent	48
4.4.2	Effet de pulvérisation en bandes multiples	49
4.4.3	Validité des résultats	49
4.5	Comparaison avec les données obtenues sur le terrain	49
4.6	Dose absorbée	51
4.7	Exposition liée à d'autres méthodes d'application	54
4.8	Exposition ambiante	54

TABLE DES MATIÈRES (suite)

		PAGE
5.0	QUESTION: QUELLE EST L'IMPORTANCE DE LA RELATION ENTRE LES HERBICIDES PHÉNOXY ET LES SYMPTÔMES ÉPROUVÉS?	59
5.1	Examen des études sur les effets du 2,4-D sur les populations	59
5.1.1	Études de cas	59
5.1.2	Études de groupes	60
5.1.3	Études associant des cas et des témoins	65
5.1.4	Brèves communications	68
5.1.4.1	Effets cancérogènes	68
5.1.4.2	Effets sur la reproduction	69
5.2	Établissement de relations de cause à effet	71
5.2.1	Critères de Hill servant à établir des relations de cause à effet	72
5.2.1.1	Cohérence	72
5.2.1.2	Importance de la relation	72
5.2.1.3	Relation dose-réponse	72
5.2.1.4	Plausibilité biologique	74
5.2.1.5	Relation temporelle	74
5.2.1.6	Spécificité	75
5.3	Proposition pour des études ultérieures	75
RÉFÉRENCES		95

LISTE DES FIGURES

FIGURE		PAGE
2-1	Paramètres pré-nataux moyens après traitement à l'acide 2,4-D de rates Wistar gravides entre le sixième et le quinzième jour de gestation	26
3-1	Effet de la dose sur la liaison du 2,4-D à l'albumine	35

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU		PAGE
1-1	Exposition totale prévue subie par les personnes à proximité lors d'une pulvérisation aérienne de 2,4-D et d'aminocarbe	20
2-1	Concentration des dioxines dans les préparations de 2,4-D	24
2-2	Absence d'une corrélation entre la teneur en dioxines dans les dérivés du 2,4-D et les effets néo-nataux néfastes chez le rat	27
3-1	Rapport de la radioactivité due au ^{14}C dans les tissus/plasma de rats pré-traités avec du 2,4-D et du MCPA	32
3-2	Effet de la dose sur la liaison du 2,4-D à l'albumine	34
4-1	Exposition accidentelle prévue par le modèle utilisant le scénario des Prairies après pulvérisation aérienne de 2,4-D	43
4-2	Exposition accidentelle prévue par le modèle utilisant le scénario du Nouveau-Brunswick après pulvérisation aérienne de 2,4-D	44
4-3	"Pire cas" prévu d'exposition accidentelle (par voies cutanée et buccale et par inhalation)	45
4-4	"Pire cas" prévu d'exposition totale accidentelle après un seul passage	47
4-5	Exposition cutanée prévue à 50 m de la bande traitée	50
4-6	Comparaison des résultats du modèle avec les données obtenues sur le terrain	52
4-7	Dose absorbée prévue de 2,4-D	53
4-8(a)	Comparaison des groupes d'exposition (application aérienne)	55
4-8(b)	Comparaison des groupes d'exposition (application à partir du sol)	56
5-1	Examen des études épidémiologiques sur le 2,4-D	62

LISTE DES TABLEAUX (suite)

TABLEAU		PAGE
5-2	Directives pour évaluer les relations du cause à effet	73
5-3	Proposition pour des études ultérieures sur le 2,4-D au Canada	76
I-1	Nombre et vitesse des gouttelettes dans le nuage entraîné produites par des buses D6-46 et Teejet	83
II-2	Tableau de contingence 2 x 2	92

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE		PAGE
I.0	Modèle informatique simulant l'entraînement par le vent et le dépôt d'un herbicide pulvérisé par voie aérienne en agriculture	79
II.0	Introduction à la science de l'épidémiologie	85

1.0 INTRODUCTION, CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS

1.1 INTRODUCTION

Avec l'intérêt croissant manifesté à l'égard de la qualité de l'environnement, le public se préoccupe de plus en plus de l'utilisation des pesticides en général et de l'utilisation de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) en particulier. Le 2,4-D est le principal herbicide phénoxy utilisé au Canada pour exterminer les mauvaises herbes latifoliées et les jeunes plants en agriculture (terres agricoles, grands pâturages et plantations d'arbres), dans les parcs publics et sur les pelouses des maisons individuelles. On utilise également ce produit pour dégager les emprises des routes, des lignes électriques et téléphoniques et des pipelines. On a beaucoup parlé de ce pesticide en raison de son usage répandu et de sa contamination possible par des dioxines (en particulier la croyance populaire erronée selon laquelle il serait contaminé par la 2,3,7,8-T_4CDD^{α}, le congénère le plus toxique de la dioxine).

Des études exhaustives ont été effectuées sur les effets du 2,4-D sur l'environnement et la santé de l'homme (FAO/WHO 1971, 1972; CNRC 1978; US EPA 1982). On a identifié à partir de ces études et des préoccupations actuelles du public (p.ex. Warnock et Lewis 1978) quatre questions qui, à notre avis, sont particulièrement importantes pour évaluer les effets néfastes de l'utilisation du 2,4-D au Canada.

Les deux premières concernent la toxicologie du 2,4-D. L'une traite du lien possible entre les effets sur la reproduction observés chez des animaux de laboratoire traités avec des doses relativement élevées de 2,4-D et la présence de dioxines chlorées dans les préparations de 2,4-D utilisées. Selon les données limitées sur la nature des dioxines contenues dans le 2,4-D et dans un autre herbicide phénoxy, soit l'acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (MCPA), ces herbicides ne renferment pas la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine qui est fortement tératogène, mais ils contiennent néanmoins de nombreuses dioxines moins toxiques. Il est possible que les herbicides soient eux-mêmes tératogènes (CNRC 1978). Comme le 2,4-D est si couramment utilisé sur les pelouses des maisons et des parcs publics, les effets possibles sur la reproduction d'une exposition aux préparations actuelles de 2,4-D (renfermant moins de dioxine) intéressent tout particulièrement le public.

La deuxième question d'ordre toxicologique concerne les propriétés neurotoxiques du 2,4-D. On a fait état d'un certain nombre de cas de polyneuropathie périphérique mettant en jeu des lésions

---

$^{\alpha}$ 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine.

musculaires et nerveuses chez des travailleurs agricoles exposés au 2,4-D. Les personnes s'occupant de l'application constituent le principal groupe identifié, mais on a déjà signalé des effets sur le système nerveux chez des personnes s'occupant de la fabrication en Union soviétique.

La troisième question question concerne l'importance de l'exposition accidentelle subie par des personnes à proximité du site d'application et par des personnes se trouvant à une certaine distance. Cette question a été choisie après examen des recommandations formulées dans CNRC (1978), soit (1) de compiler des données sur l'importance de l'exposition subie par les personnes qui épandent l'herbicide sur le terrain et (2) d'entreprendre une étude pour déterminer l'entraînement par le vent des herbicides phénoxy. Dans la présente étude, on utilise un modèle informatique pour calculer l'importance de l'exposition accidentelle à la suite d'une pulvérisation de 2,4-D par voie aérienne. On a choisi deux cas représentatifs comportant l'utilisation du 2,4-D au Canada: l'un dans les Prairies et l'autre au Nouveau-Brunswick.

La quatrième question identifiée porte sur la relation entre les herbicides phénoxy et les maladies observées chez l'homme. Plusieurs études épidémiologiques qui ont été publiées prétendent qu'il existe une relation entre différents cancers et une exposition à des herbicides phénoxy, ce qui a amené une importante discussion publique sur les conséquences de ces allégations pour les canadiens.

1.2 CRITIQUE ET RECOMMANDATIONS

Question 1: Quelle est la relation entre les effets néfastes sur la reproduction et la contamination du 2,4-D par des dioxines? (Voir le Chapitre 2 pour les détails et les références)

On a fait état d'effets néfastes sur la reproduction chez des rats exposés à des doses de 2,4-D d'au moins 50 $mg.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$. Cet herbicide est également, signale-t-on, un faible mutagène. En raison de la nature fortement toxique du congénère 2,3,7,8-T_4CDD de la dioxine trouvée dans l'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) (un autre herbicide phénoxy) et de la publicité qui en a été faite, on a supposé que les dioxines dans les préparations de 2,4-D étaient à l'origine de ces effets. Cependant, la quantité de 2,3,7,8-T_4CDD dans le 2,4-D étaient inférieure à la limite de détection signalée par Agriculture Canada ($1\ \mu g.kg^{-1}$). La présence de trois autres isomères chlorés de la dioxine a été confirmée, soit la 2,7 dichloro-, la 1,3,7-trichloro-, et la 1,3,6,8- ou la 1,3,7,9-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. D'après les relations structures-activités, ces dioxines sont, prévoit-t-on, beaucoup moins toxiques que la 2,3,7,8-T_4CDD. On a mesuré la capacité d'induction d'effets néfastes sur la reproduction de seulement un de ces isomères, soit la 2,7-dichlorodibenzo-p-dioxine; on n'a observé aucun effet chez le rat à des concentrations atteignant 2 $mg.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$. Par comparaison, la concentration maximale sans effet signalée dans la

littérature pour la 2,3,7,8-T_4CDD chez le rat est de 0,125 µg.kg-$PC^{-1}.d^{-1}$ (environ 16 000 fois inférieure à celle pour la 2,7-D_2CDD).

L'étude des données limitées sur la concentration de congénères spécifiques de la dioxine dans différentes préparations de 2,4-D et sur leur toxicité ne confirme par l'hypothèse voulant que les dioxines soient à l'origine des effets néfastes. Malheureusement, l'utilité des analyses est diminuée par l'absence de données sur la teneur en dioxine des préparations de 2,4-D utilisées dans les études sur la reproduction. En vue d'établir avec certitude si les préparations de 2,4-D sont elles-mêmes à l'origine de ces effets, il est recommandé de:

1. DÉTERMINER LES EFFETS DES DIOXINES SUR LA TOXICITÉ DES PRÉPARATIONS EN ÉTUDIANT L'EFFET SUR LA REPRODUCTION D'ÉCHANTILLONS DE 2,4-D RENFERMANT UN RAPPORT CARACTÉRISTIQUE D'ISOMÈRES DE DIOXINE À DES CONCENTRATIONS ÉTABLIES AU PRÉALABLE, DONT CELLES DANS LES PRÉPARATIONS ACTUELLES ET CELLES DANS DES PRÉPARATIONS PLUS ANCIENNES.

Question 2: Quelle est l'explication des troubles neurologiques observées chez les personnes exposées au 2,4-D? (Voir le Chapitre 3 pour les détails et les références)

On a observé des effets neurotoxiques chez des animaux de laboratoire traités au 2,4-D. De tels effets ont également été signalés chez les travailleurs agricoles et industriels. Même si ces rapports laissent penser que le système nerveux central est plus particulièrement visé, des études de distribution utilisant de faibles doses ne font état que de faibles concentrations de 2,4-D dans le cerveau. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer cette dichotomie. On peut supposer qu'à de très fortes concentrations, il y a accroissement très net de l'apport en 2,4-D ou d'un ou plusieurs métabolites apparentés dans le cerveau ou dans d'autres organes cibles. L'administration de ^{14}C-2,4-D et d'un autre herbicide phénoxy, le ^{14}C-MCPA, à des rats indique que la répartition du produit marqué non lié dépendait de la dose et, à un degré plus ou moins grand, de la formation d'une liaison avec une protéine à l'extérieur du cerveau. On a supposé, mais sans le démontrer, que le produit marqué était le composé de départ non modifié. D'après les études in vitro et d'après nos calculs, il semble qu'à des doses relativement élevées (p.ex. 8 fois la DL_{50}), alors que les sites de liaison des protéines deviennent saturées, des concentrations plus importantes de 2,4-D non liées peuvent traverser les membranes, comme la barrière hémato-encéphalique, ainsi, dans ce cas, les sites cibles reçoivent un peu plus de 2,4-D non lié.

La théorie peut expliquer les malaises neurologiques signalés par des personnes exposés à des doses élevées de 2,4-D, mais elle ne peut expliquer ceux provoqués par une exposition chronique à de faibles concentrations. L'utilisation de solvants, d'émulsifiants et d'autres produits chimiques avec le 2,4-D pourrait brouiller les cartes. On sait

que les solvants provoquent sur le système nerveux central des effets semblables à ceux observés en mélange avec le 2,4-D. En se basant sur cette explication provisoire reliant la neurotoxicité et le 2,4-D, on propose les recommandations suivantes:

2. EXAMINER LA PHARMACOCINÉTIQUE, NOTAMMENT LA DISTRIBUTION TISSULAIRE, LA BIOTRANSFORMATION ET LES RELATIONS DOSE-RÉPONSE, LORS DE L'ADMINISTRATION DE DIFFÉRENTES DOSES DE 2,4-D (NON SEULEMENT LE PRODUIT RADIO-MARQUÉ).

3. ÉTUDIER LES SOLVANTS ET LES ÉMULSIFIANTS UTILISÉS AVEC LE 2,4-D POUR DÉTERMINER LEUR CAPACITÉ À PROVOQUER DES EFFETS NEUROTOXIQUES.

Question 3: Quelle est l'exposition accidentelle subie par les personnes se trouvant à proximité lors d'applications aériennes de 2,4-D? (Voir le Chapitre 4 pour les détails et les références)

Les groupes d'exposition critiques comprennent les femmes en âge d'enfanter, les enfants qui jouent sur des pelouses ou dans les parcs publics traités au 2,4-D, et les personnes (y compris celles qui épandent l'herbicide) qui se trouvent à proximité lors d'un traitement à grande échelle. Comme il n'existe aucune étude qui examine directement l'exposition des femmes ou des enfants dans de tels cas, nous nous sommes penchés sur l'exposition accidentelle de personnes à la suite d'applications aériennes.

On a utilisé un modèle informatique simulant l'application aérienne de préparations de 2,4-D sur les Prairies et au Nouveau-Brunswick, pour évaluer l'exposition accidentelle subie par les personnes se trouvant à proximité. Voici les principaux facteurs d'exposition examinés dans le modèle: voie d'exposition, techniques d'application, conditions météorologiques et effets de l'entraînement par le vent.

Conformément à l'expérience générale (Wolfe et al. 1972), l'exposition la plus élevée se produit, prévoit-on, par voie cutanée. L'exposition estimée par toutes les voies possibles est environ cent fois plus élevée au Nouveau-Brunswick que dans les Prairies, et ceci en raison des différentes buses de pulvérisation utilisées.

Parmi les deux vitesses du vent simulées dans les Prairies, c'est la vitesse la plus élevée qui provoquait l'exposition la plus élevée. Cet effet diminuait à mesure que la distance à partir de la ligne de pulvérisation augmentait. Si l'on considère tous les facteurs mentionnés ci-dessus, à 800 m de la ligne de pulvérisation et pour une vitesse du vent de 5 $m.s^{-1}$, l'exposition totale prévue pour les personnes à proximité est de 9×10^{-8} $mg.kg\text{-}PC^{-1}$ et de 1×10^{-5} $mg.kg.PC^{-1}$ pour les Prairies et le Nouveau-Brunswick, respectivement (en

supposant une absorption cutanée de 100%, ce qui correspond à une surestimation par un facteur de 20 à 50).

Les résultats du modèle informatique et les données obtenues sur le terrain avec des personnes se trouvant à 20-150 m de la ligne de pulvérisation étaient du même ordre de grandeur.

Les estimations prévues par le modèle informatique pour l'exposition et pour le risque d'entraînement par le vent des préparations de 2,4-D utilisées au Nouveau-Brunswick sont beaucoup plus faibles que celles prévues par le même modèle pour l'aminocarbe, un insecticide forestier caractéristique (CNRC 1982) (Tableau 1-1), même si l'on tient compte du taux d'application beaucoup plus élevé dans le cas du 2,4-D. Ce résultat peut s'expliquer (1) par un entraînement moindre par le vent lors de la pulvérisation de l'herbicide car l'avion vole à une altitude beaucoup plus faible et (2) par une distribution différente de la taille des gouttelettes. Il est difficile d'établir des comparaisons absolues entre une exposition aux herbicides et une exposition aux insecticides en raison des différences dans les techniques d'utilisation, les sites de pulvérisation et les types de préparation. Les estimations d'exposition constituent une indication de l'exposition relative associée à différents programmes de pulvérisation.

Compte tenu de nos connaissances limitées sur l'exposition et de l'étude ci-dessus, nous recommandons de:

4. EFFECTUER DES ÉTUDES SUPPLÉMENTAIRES SUR LE TERRAIN POUR VALIDER LES ESTIMATIONS DU MODÈLE INFORMATIQUE SIMULANT UNE EXPOSITION À DES PRÉPARATIONS DE 2,4-D

5. CHOISIR DES TECHNIQUES D'APPLICATION (p.ex. TYPE DE BUSE) SUSCEPTIBLES DE MINIMISER L'EXPOSITION. CHOISIR LES BUSES ORDINAIRES D'APRÈS LES DONNÉES EXISTANTES ET LA DISTRIBUTION DE LA TAILLE DES GOUTTELETTES. IL FAUT ÉGALEMENT EXAMINER TOUT LE SYSTÈME DE PULVÉRISATION ET LES PRODUITS AJOUTÉS POUR DIMINUER L'ENTRAÎNEMENT PAR LE VENT. CECI S'APPLIQUE À TOUS LES HERBICIDES, FONGICIDES ET INSECTICIDES.

6. CONTRÔLER RÉGULIÈREMENT L'EXPOSITION SUBIE PAR LES PERSONNES CHARGÉES DE LA PULVÉRISATION ET LES EXAMINER EN VUE D'IDENTIFIER TOUTE CORRÉLATION ENTRE L'HERBICIDE ET SES EFFETS SUR LA SANTÉ.

7. EFFECTUER DES ÉTUDES APPROPRIÉES SUR L'EXPOSITION SUBIE PAR LES PERSONNES QUI UTILISENT LES PARCS TRAITÉS OU QUI PULVÉRISENT DU 2,4-D SUR LEURS PELOUSES. (DE PLUS EN PLUS, LE PUBLIC EXIGE L'APPLICATION DE MESURES DE PRÉCAUTION PENDANT ET APRÈS LA PULVÉRISATION, EN VUE DE MINIMISER LES RISQUES POSSIBLES.)

Tableau 1-1. Exposition[α] totale prévue subie par les personnes à proximité lors d'une pulvérisation aérienne de 2,4-D[β] et d'aminocarbe.

Scénario	Vitesse du vent ($m.s^{-1}$)	Exposition totale[γ] ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)
2,4-D (Scénario des Prairies)	1,5	$1,96 \times 10^{-10} \times X^{\delta}$
2,4-D (Scénario du Nouveau-Brunswick)	1,5	$1,43 \times 10^{-8} \times X$
Aminocarbe (CNRC 1982)	1,0	$4,0 \times 10^{-6} \times X$

[α] L'exposition est calculée à 400 m de la ligne de pulvérisation.

[β] Le calcul de l'exposition pour le 2,4-D est plus précis car le modèle est plus perfectionné.

[γ] Non corrigée pour tenir compte de l'absorption cutanée.

[δ] X est le taux d'application en $g\text{-}IA.ha^{-1}$.

QUESTION 4: Quelle est l'importance de la relation entre les herbicides phénoxy et les symptômes éprouvés? (Voir le Chapitre 5 pour les détails et les références)

On possède une documentation plus élaborée sur les herbicides phénoxy que sur la plupart des autres pesticides. Plusieurs rapports ont fait état d'une relation entre les travailleurs agricoles exposés aux herbicides phénoxy et les différents cancers, en particulier un type rare de sarcome des tissus mous. Il y aurait également une relation entre cet herbicide et les lymphomes malins, le cancer de l'estomac et le cancer du poumon. En raison du nombre important de facteurs pouvant être source de confusion, il n'existe aucune preuve nette que le 2,4-D est à l'origine de ces effets. Les sujets exposés au 2,4-D étaient habituellement exposés aussi à d'autres acides phénoxy ou à des chlorophénols qui peuvent être contaminés par des dibenzodioxines toxiques, ainsi qu'à d'autres produits chimiques. Il est difficile d'établir une relation de cause à effet, car parmi les différentes préparations de 2,4-D utilisées, chacune possède sa propre combinaison de solvants, d'émulsifiants et de contaminants.

Compte tenu de nos connaissances sur les relations déjà signalées entre le 2,4-D et ses effets délétères et des difficultés inhérentes aux études épidémiologiques, nous recommandons de:

8. EFFECTUER UNE ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR DES PERSONNES EXPOSÉES AU "2,4-D SEUL". MÊME SI UN TEL GROUPE N'EST PAS FACILEMENT IDENTIFIABLE, IL EST IMPORTANT DE RÉSOUDRE CETTE QUESTION; LES SCIENTIFIQUES ET LES ADMINISTRATEURS DOIVENT TOUJOURS AVOIR À L'ESPRIT L'IDENTIFICATION D'UN TEL GROUPE.

On a également examiné les effets néfastes sur la reproduction de l'utilisation d'herbicides phénoxy, notamment l'Agent Orange (un mélange 50:50 de 2,4,5-T et de 2,4-D), mais aucune relation bien nette de cause à effet n'a pu être dégagée. Comme on a fait état d'effets sur la reproduction liés à la dose utilisée chez des animaux de laboratoire, il est recommandé de:

9. EXAMINER LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LES SIGNES DE CANCER AU COURS D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES. LA COURTE PÉRIODE DE LATENCE DES EFFETS SUR LA REPRODUCTION PERMETTRAIT DE LES ÉTUDIER PLUS FACILEMENT.

2.0 QUESTION: QUELLE EST LA RELATION ENTRE LES EFFETS NÉFASTES SUR LA REPRODUCTION ET LA CONTAMINATION DU 2,4-D PAR DES DIOXINES?

La possibilité que les produits chimiques provoquent des dommages sur l'embryon ou le foetus lors d'une exposition de la mère est un sujet controversé, en partie en raison de l'absence d'une classification des effets sur la reproduction, comme la foetotoxicité et la tératogénèse, et parce que ces effets sont souvent reliés entre eux. Aux fins du présent document, on définit la toxicité comme la mortalité foetale et la morbidité (y compris résorption, diminution du poids du foetus ou de la masse des organes, modifications biochimiques, etc.). La tératogénèse désigne toute déformation structurale permanente ou toute malformation observée chez l'embryon ou le foetus, p.ex. anomalie du squelette, division palatine ou côtes fusionnées. Parmi les autres effets sur la reproduction, on compte une diminution de la fertilité due à l'exposition du père à un produit toxique ou des anomalies foetales dues à un traumatisme néonatal.

Les herbicides phénoxy chlorés comptent parmi les nombreux groupes de produits chimiques qui, selon les rapports, seraient à l'origine d'effets néfastes sur la reproduction. L'une des raisons peut être que ces herbicides sont fréquemment contaminés par des dioxines et des furanes chlorés. Parmi les 75 dibenzodioxines chlorées, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine est la plus toxique et s'est révélée foetoxique (Sparschu et al. 1971) et tératogène (Courtney et Moore 1971); on retrouve de la 2,3,7,8-T_4CDD comme contaminant de certains herbicides phénoxy, p.ex. le 2,4,5-T (Esposito et al. 1980).

Vu les différents procédés de fabrication, on ne prévoit pas que le 2,4-D[α] (contrairement au 2,4,5-T) contienne des concentrations décelables de 2,3,7,8-T_4CDD, même s'il peut être contaminé avec d'autres congénères de la dioxine. Cochrane et al. (1981) ont identifié la 2,7-dichloro-, la 2,3,7-trichloro-, et la 1,3,6,8- ou 1,3,7,9-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. (Tableau 2-1) dans des échantillons de préparation de 2,4-D. On n'a décelé aucun autre isomère de la dioxine à la limite de détection de 1 $\mu g.kg^{-1}$. Les échantillons étudiés au Canada provenaient de diverses sources et étaient représentatifs des préparations de 2,4-D vendues au Canada (Cochrane 1981). Etant donnée la similitude structurale générale des dioxines liées au 2,4-D et de la

---

[α] En plus de l'acide libre, il existe différentes espèces de 2,4-D, y compris les sels de sodium et d'amine et les esters isopropylique, iso-octylique et butylique. A moins d'indications contraires, le terme 2,4-D désigne ici n'importe laquelle de ces espèces. Il y a lieu de remarquer que les esters du 2,4-D sont facilement hydrolysés pour donner l'acide libre dans l'organisme des mammifères (Erne 1966b).

Tableau 2-1. Concentration des dioxines dans les préparations de 2,4-D (d'après Cochrane et al. 1981).

2,4-D	Nombre d'échantillons	Concentration de dibenzodioxine chlorée[α] ($\mu g.kg^{-1}$)		
		2,7-D_2CDD	1,3,7-T_3CDD	1,3,6,8- ou 1,3,7,9-T_4CDD
Esters				
Iso-octylique	10	1814 ± 857	1152 ± 253	1398 ± 828
Butylique	7	4617 ± 3351	261 ± 89	184 ± 42
Acide	10	ND[β]	ND	ND
Amines	26	45 ± 22	118 ± 42	44 ± 16

[α] Les concentrations sont en $\mu g.kg^{-1}$ (moyenne ± écart-type) d'acide 2,4-D (% M/M). Les échantillons ont été prélevés et analysés par Agriculture Canada avant l'exigence d'enregistrement imposée à la fin de 1981, voulant que tous les produits à base de 2,4-D contiennent moins de 10 $\mu g.g^{-1}$ de dioxines totales.

[β] ND = non décelé; la limite de détection est de 1 $\mu g.kg^{-1}$.

2,3,7,8-T_4CDD, on a supposé que les dioxines décelées dans le 2,4-D pouvaient provoquer des effets néfastes sur la reproduction. Les études de Cochrane et al. (1982) laissent supposer que les esters du 2,4-D renferment plus de dioxines que l'acide 2,4-D.

Même si l'on a identifié avec certitude des dioxines qui contaminent le 2,4-D, on possède peu de données sur leurs effets biologiques, car la plupart des études sur la toxicologie des dibenzodioxines visaient la 2,3,7,8-T_4CDD. Trois dioxines ont été identifiées dans le 2,4-D, mais on a étudié les effets néfastes sur la reproduction de seulement un congénère. Schwetz et al. (1973) ont constaté que l'administration de 100 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} de 2,7-D_2CDD ne produisait aucun effet néfaste décelable sur des foetus de rats Sprague-Dawley. De même, on n'a décelé aucun effet chez des rats Wistar traités avec 2 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} de 2,7-D_2CDD (Khera et Ruddick 1973). Courtney (1976) n'a observé aucun effet chez des souris CD-1 qui avaient absorbé par voie buccale jusqu'à 1 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} de 2,7-D_2CDD.

L'évaluation toxicologique des deux autres dioxines n'a pas été faite, et on peut seulement tirer des conclusions hypothétiques. McConnell et al. (1978) ont constaté que la 2,3,7,8-T_4CDD était le plus toxique (DL_{50} chez la souris = 284 µg.kg-PC^{-1}; DL_{50} chez le cobaye = 2 µg.kg-PC^{-1}) des congénères étudiés, la toxicité des autres congénères étant de 1000 à 10 000 fois plus faible. La toxicité des congénères varie apparemment selon le nombre d'atomes de chlore situés latéralement sur les noyaux et selon d'autres facteurs structuraux. Si l'on tient compte de ces facteurs, les dioxines décelées dans les préparations de 2,4-D seraient beaucoup moins toxiques que la 2,3,7,8-T_4CDD.

Le 2,4-D serait foetotoxique et tératogène (selon la définition du présent document) à des doses de 50 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} administrées à des rates gravides entre le sixième et le quinzième jour de gestation (Schwetz et al. 1971); cependant, aucun de ces effets n'a influé sur le développement foetal ou néonatal ou sur le taux de survie. Des effets foetotoxiques et tératogènes ont également été signalés avec des doses de 20-100 mg de 2,4-D.kg-PC^{-1}.d^{-1} administrées à des hamsters femelles entre le sixième et le dixième jour de gestation (Collins et Williams 1971).

Selon Khera et McKinley (1972), des doses égales ou supérieures à 100 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} d'acide 2,4-D se sont révélées toxiques pour le foetus (accroissement du taux de mortalité foetale et diminution de la masse foetale), lorsqu'elles étaient administrées à des rats Wistar entre le sixième et le quinzième jour de gestation (Figure 2-1). Ils n'ont constaté aucun effet statistiquement significatif à une dose de 50 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1}. Des doses égales ou supérieures à 25 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1} se sont révélées tératogènes (accroissement des malformations du squelette) au cours de la même expérience. Ces effets n'étaient reliés à la dose qu'à des doses supérieures à 50 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1}. On ignore la concentration des dioxines dans les préparations utilisées au cours de l'étude, mais si l'on suppose que les concentrations des

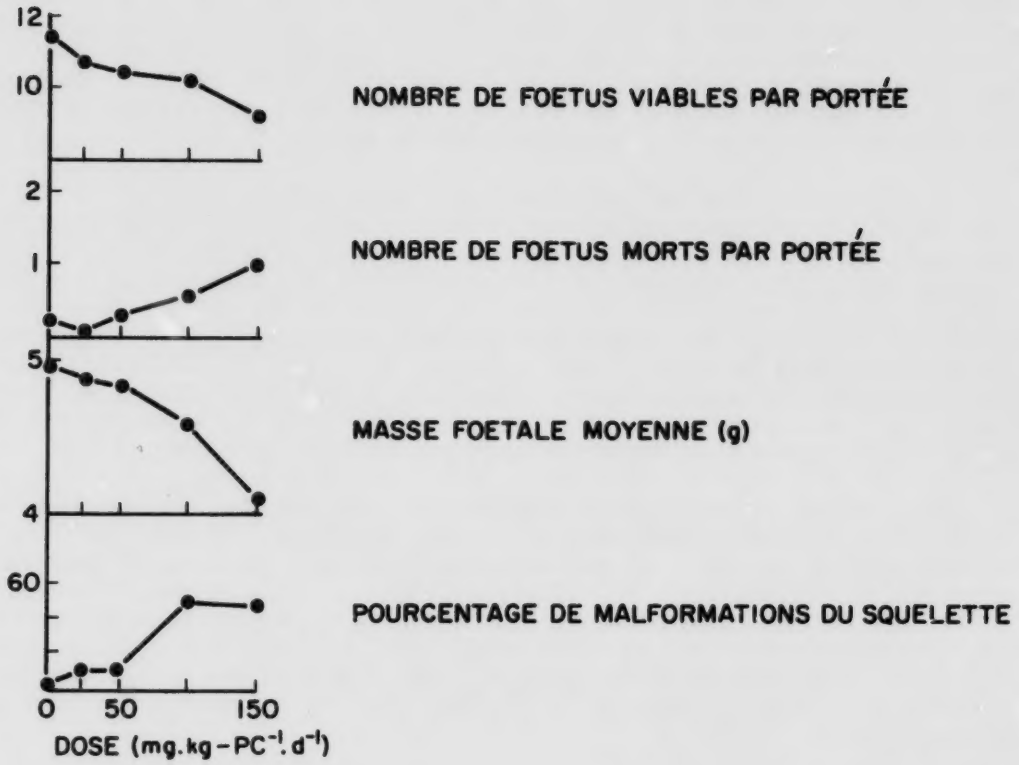


Figure 2-1. Paramètres pré-nataux moyens après traitement à l'acide 2,4-D de rates Wistar gravides entre le sixième et le quinzième jour de gestation (Khera et McKinley 1972).

Tableau 2-2. Absence d'une corrélation entre la teneur en dioxines dans les dérivés du 2,4-D et les effets néo-nataux néfastes chez le rat (données tirées de Khera et McKinley 1972).

2,4-D	Dose ($mg.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$)	Dose possible de dioxines[a] ($ng.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$)	Nombre de mères	Masse moyenne de foetus (g)	Nombre moyen des foetus morts par portée	Pourcentage moyen de malformation du squelette par portée
Témoin (liquide utilisé comme véhicule)	-	0	7	5,00	0,3	6
Acide	150	<0,5	10	4,12	2,1	48
Ester Butylique	150	~750	4	4,07	2,5	44
Ester iso-octylique	150	~650	5	3,82	0,8	57

[a] D'après les données du Tableau 2-1.

homologues di-, tri- et tétrachloro- dans l'acide 2,4-D sont semblables à la limite de détection utilisée par Cochrane et al. (1981), un traitement au taux de 50 mg.kg-PC^{-1} correspondrait à une dose quotidienne de dioxine d'environ 0,15 mg.kg.PC^{-1}[α]. On a déterminé que la dose de 2,3,7,8-T_4CDD sans effet sur la reproduction du rat Wistar était de 0,125 µg.kg-PC^{-1}.d^{-1} (Khera et Ruddick 1973). Ainsi, même si l'on ne tient pas compte des différences de toxicité entre la 2,3,7,8-T_4CDD et les dioxines associées au 2,4-D, la dose prévue de dioxines est, semble-t-il, bien inférieure à la concentration sans effet (par un facteur de 830) observée au cours de la présente étude. Il y a lieu de noter que la concentration de dioxine actuellement "admissible" est bien inférieure à celle autorisée il y a quelques années.

En outre, certaines données laissent supposer que l'apparition d'effets néfastes sur la reproduction n'est peut-être pas reliée aux concentrations de dioxine dans les préparations de 2,4-D. On a mentionné que divers dérivés du 2,4-D renfermaient différentes concentrations de dioxines (voir Tableau 2-1). Si ces dioxines sont reliées aux effets observés, alors on peut prévoir que des doses équivalentes des divers dérivés du 2,4-D provoqueraient un effet correspondant à leur teneur présumée en dioxines. Evidemment, de tels résultats n'ont pas été observés dans l'étude de Khera et McKinley (1972) (Tableau 2-2).

Korte et Jalal (1982) ont constaté une augmentation du taux d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains traités in vitro avec du 2,4-D. Même si ces effets génétiques ont été constatés à des concentrations aussi faibles que 0,2 µg.mL^{-1}, ils n'étaient statistiquement significatifs qu'à des concentrations d'au moins 50 µg.mL^{-1}. On ignore la relation entre ces doses in vitro et l'exposition in vitro.

D'après nos connaissances actuelles, nous estimons que les dioxines contenues dans le 2,4-D ne sont vraisemblablement pas à l'origine des effets sur la reproduction observées chez des animaux de laboratoire exposés à des doses élevées de 2,4-D. La question est de savoir si le 2,4-D ne serait pas lui-même responsable de ces effets. Quoi qu'il en soit, l'existence de ces effets indique clairement qu'il faut prendre des précautions lorsqu'on utilise des préparations de 2,4-D, même si la teneur en dioxines est faible, et ce, jusqu'à ce que le problème soit résolu. En particulier, il y a lieu d'inclure dans toute évaluation les femmes en âge d'enfanter, car elles constituent un groupe critique.

[α] Si la dose d'acide 2,4-D est de 50 mg.kg-PC^{-1} et si la concentration des trois dioxines est maximale, soit 3 µg.kg^{-1}, d'après les limites de détection (Tableau 2-1), alors une dose de 50 mg.kg-PC^{-1} x 3 µg.kg^{-1} = 0,15 ng.kg-PC^{-1} de dioxine.

3.0 QUESTION: QUELLE EST L'EXPLICATION DES TROUBLES NEUROLOGIQUES OBSERVÉ CHEZ LES PERSONNES EXPOSÉES AU 2,4-D?

Selon la littérature, les effets neurotoxiques seraient reliés à une exposition au 2,4-D (Goldstein et al. 1959; Todd 1962; Desi et al. 1962; Seabury 1963; Berkeley et Magee 1963; Nielson et al. 1965; Berwick 1970; Wallis et al. 1970; Kontek et al. 1973; Singer et al. 1982). Parmi les symptômes signalés on note: ataxie, troubles réflexes, diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux, céphalée, polynévrite et neuropathie périphérique. Ces effets comptent parmi les plus fréquents signalés par les personnes travaillant dans le domaine industriel et agricole, qui sont exposées au 2,4-D. Des doses élevées de 2,4-D (200 $mg.kg\text{-}PC^{-1}$, soit environ 50% de la DL_{50}) perturbent l'activité électrique cérébrale chez le rat et le chat, et les examens histopathologiques ont révélé qu'il y avait eu dégénérescence de la moelle épinière chez les animaux morts (Desi et al. 1962). On a également signalé une myotonie chez la souris et le rat traités avec des doses élevées de 2,4-D (150-200 $mg.kg\text{-}PC^{-1}$) (Bucher 1946; McArdle et al. 1980). Ces observations laissent supposer que le système nerveux central constitue peut-être un organe cible pour le 2,4-D. Même si les études de distribution effectuées avec les animaux sont unanimes pour indiquer que la concentration du 2,4-D ou de ses métabolites dans les tissus cérébraux[α] est extrêmement faible (<5% par rapport au plasma) sinon nulle (Erne 1966a; Khanna et Fang 1966), les tissus nerveux peuvent être particulièrement sensibles au 2,4-D.

3.1 NEUROTOXICITÉ ET DISTRIBUTION TISSULAIRE

La faible concentration de 2,4-D dans le cerveau est en partie imputable au faible caractère lipophile ($K_{ow}^{\beta} = 37$) (Chiou et al. 1977) et à la facilité d'ionisation, qui empêchent la diffusion d'une quantité importante à travers la barrière hémato-encéphalique. Comme le 2,4-D est un acide relativement fort avec un pk_a de 2,94 (Nelson et Faust 1969), l'équation de Henderson-Hasselbach prévoit qu'à un pH plasmatique de 7,4, une très grande partie du 2,4-D est fortement ionisée (>99%). En outre, on a montré que le 2,4-D (acide libre) se lie à l'albumine sérique (Erne 1966b; Hague et al. 1975; Mason 1975). Ainsi, l'importance de l'ionisation et de la séquestration par formation d'une

---

[α] On a procédé par chromatographie sur papier pour déterminer la nature de la radioactivité dans les extraits de tissus cérébraux. On a analysé par chromatographie des parties aliquotes dans deux systèmes de solvants. Dans les deux cas, on a observé une seule tache radioactive qui coïncidait avec le 2,4-D.

[β] Coefficient de partage octanol-eau.

liaison avec cette protéine diminue la quantité de 2,4-D pouvant être diffusée à travers les biomembranes lipidiques.

Pour expliquer la différence entre la faible concentration dans les tissus cérébraux et l'apparente neurotoxicité, on peut émettre les hypothèses suivantes:

(i) Le cerveau peut se révéler particulièrement sensible au 2,4-D ou à ses métabolites, entraînant ainsi une toxicité même à des doses extrêmement faibles. Certains ont montré que les cellules ganglionnaires étaient très sensibles au 2,4-D (Nielson et al. 1965);

(ii) Le 2,4-D peut influer sur certains processus biochimiques à l'extérieur du cerveau, p.ex. l'absorption et l'utilisation du glucose, qui sont liés à des fonctions nerveuses normales. Cette hypothèse n'a pas été examineé;

(iii) Le 2,4-D peut être métabolisé en un produit plus lipophile, comme le 2,4-dichlorophénol, qui peut facilement pénétrer dans le cerveau. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par des données expérimentales indiquant que le 2,4-D ne semble pas facilement métabolisé chez de nombreux mammifères, y compris l'homme (Kohli et al. 1974; Sauerhoff et al. 1977), le mouton (Clark et al. 1964) les bovins (Lisk et al. 1963) et le rat (Khanna et Fang 1966). Zielinski et Fishbein (1967) n'ont pas décelé de 2,4-dichlorophénol chez des souris traitées avec 100 mg de 2,4-D.kg-PC^{-1}. Erne (1966b) et plus récemment Grunow et Boehme (1974) ont trouvé une très petite fraction de conjugués de glycine et de taurine dans des échantillons d'urine de rats et de porcs traités avec du 2,4-D; cependant, il n'y en avait aucune trace dans des échantillons de plasma. Les métabolites de conjugaison sont habituellement moins lipophiles et donc ne peuvent traverser aussi facilement, prévoit-on, la barrière hémato-encéphalique; de plus, ils sont facilement excrétés par le foie ou le rein. A des doses très élevées, ces conjugués pourraient agir sur le cerveau (ou sur d'autres organes) en raison de leur toxicité pour le foie ou d'une insuffisance rénale qui diminue l'efficacité d'excrétion. Ce point n'a pas encore été examiné; et

(iv) Il y a apport accru en 2,4-D ou en un toxique apparenté dans le cervêau à la suite d'une exposition aiguë à des doses élevées. On ne dispose d'aucune donnée sur la distribution tissulaire du 2,4-D administré à des animaux à des doses élevées, car la plupart des études ont été effectuées avec de faibles doses non toxiques, fréquemment avec au 2,4-D radiomarqué. Selon certaines données de médecine légale portant sur des cas de suicide, il peut y avoir des concentrations relativement élevées de 2,4-D dans le cerveau; Dudley et Thapar (1972) ont fait état d'une concentration de 160% par rapport au sang et Geldmacher et al. (1966) d'une concentration de 710%. Cependant, il existe

d'autres cas où l'on a signalé une concentration encéphalique relativement plus faible à celle dans le sang (2-13%) (Nielsen et al. 1965; Geldmacher et al. 1966). Comme on ignore les doses initiales de 2,4-D, il est difficile de faire des comparaisons. La redistribution du 2,4-D dans le cerveau peut être le résultat de variations de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique ou de la saturation du mécanisme de liaison avec l'albumine sérique, ce qui augmente le gradient de concentration du 2,4-D libre.

Pour confirmer la quatrième hypothèse, Elo et Ylitalo (1977, 1979) ont montré qu'il y avait augmentation importante de la radioactivité (on a supposé mais non confirmé qu'il s'agissait du composé initial non modifié) dans le cerveau de rats traités préalablement avec des doses élevées de ^{14}C-2,4-D et de ^{14}C-MCPA[α] (Tableau 3-1). La gravité des symptômes décelables de toxicité augmentait simultanément avec la radioactivité dans le cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien. Ils ont également constaté que la liaison du ^{14}C-MCPA avec une protéine diminuait in vitro de 77% à 36% à la suite d'un pré-traitement avec 2-4 mg de MCPA.mL^{-1} (ce qui équivaut approximativement à la concentration plasmatique après l'administration d'une dose de 500 mg.kg-PC^{-1}). La distribution tissulaire et les mécanismes d'action du MCPA et du 2,4-D sont, semble-t-il, très semblables, et on suppose que leurs effets sont parallèles. Elo et Ylitalo (1979) ont conclu que l'augmentation du ^{14}C-MCPA libre contribuait probablement à l'augmentation de la concentration cérébrale du ^{14}C et de la neurotoxicité. Un traitement préalable chronique à de faibles doses semblables à celles observées lors d'expositions professionnelles n'a produit aucune modification de la distribution.

Ainsi, la distribution de la radioactivité due au ^{14}C dépend de la dose, semble-t-il, et varie selon la quantité d'herbicide liée à une protéine. La liaison du 2,4-D à l'albumine sérique de boeuf a été étudiée par Kolberg et al. (1973), Haque et al. (1975) et Mason (1975). Ce dernier a également montré certaines similitudes entre l'albumine sérique de boeuf et l'albumine humaine. On a signalé qu'il existait deux catégories d'affinité élevée a une constante de dissociation (K_1) de 25 x 10^{-6}M et 3 sites de liaison (n_1), tandis que la catégorie de faible affinité a un K_2 de 1 x 10^{-2}M et 40 sites de liaison (n_2). Si l'on suppose que chaque site de liaison d'une même catégorie possède la même affinité et qu'il n'y a aucune coopération, on peut alors appliquer la loi simple d'action de masse:

Soit [C] = concentration du 2,4-D plasmatique libre
[A] = concentration de l'albumine sérique

[α] MCPA - Acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique.

Tableau 3-1. Rapport de la radioactivité due au ^{14}C dans les tissus/plasma de rats pré-traités avec du 2,4-D et du MCPA (d'après Elo et Ylitalo 1979).

Pré-traitement[α]	Rapport tissus/plasma		
	Plasmas[β]	Cerveau	Liquide céphalo-rachidien
Solution saline	100	2,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1
250 mg 2,4-D.kg-PC^{-1}	67,4	15,0 ± 1,8	9,4 ± 0,7
Solution saline	100	1,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1
25 mg MCPA.kg-PC^{-1}	94,7	2,0 ± 0,1	0,9 ± 0,3
100 mg MCPA.kg-PC^{-1}	70,5	3,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3
250 mg MCPA.kg-PC^{-1}	57,3	16,7 ± 1,1	11,7 ± 0,7
500 mg MCPA.kg-PC^{-1}	44,9	26,5 ± 0,3	20,2 ± 0,7

[α] On a administré du MCPA ou du 2,4-D par voie souscutanée à des rats mâles adultes et 0,296 MBq (8 mg) de ^{14}C-MCPA.kg-PC^{-1} ou 0,296 MBq (8,8 mg) de ^{14}C-2,4-D.kg-PC^{-1} par voie intraveineuse, 30 min avant le prélèvement d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien. On a recueilli du liquide céphalo-rachidien pendant une h entre 3,5-4,5 h après le pré-traitement. La radioactivité est exprimée en Becquerels (Bq) (37 GBq = 1 Ci).

[β] La radioactivité due au ^{14}C plasmatique est exprimée en pourcentage de la radioactivité dans le plasma de témoins traités avec une solution saline (=100%).

$[A_1]$ = concentration des sites de liaison de l'albumine, d'affinité élevée, non liés au 2,4-D
$[A_2]$ = concentration des sites de liaison de l'albumine, de faible affinité, non liés au 2,4-D
$[A_1C]$ = concentration des sites de liaison de l'albumine, d'affinité élevée, liés au 2,4-D
$[A_2C]$ = concentration des sites de liaison de l'albumine, de faible affinité, liés au 2,4-D

Toutes les concentrations sont exprimées en millimoles (mM); on suppose que tous les sites de liaison sur l'albumine sont accessibles et peuvent être occupés par la 2,4-D.

$$n_1[A] = [A_1] + [A_1C]$$

$$n_2[A] = [A_2] + [A_2C]$$

Comme $K_1 = \frac{[A_1][C]}{[A_1C]}$ $\qquad$ $K_2 = \frac{[A_2][C]}{[A_2C]}$

$\therefore$ $\frac{n_1[A]}{[A_1C]} = \frac{K_1}{[C]} + 1$ et $\frac{n_2[A]}{[A_2C]} = \frac{K_2}{[C]} + 1$

ou $\frac{[A_1C]}{[A]} = \frac{n_1}{\frac{K_1}{[C]} + 1}$ et $\frac{[A_2C]}{[A]} = \frac{n_2}{\frac{K_2}{[C]} + 1}$

$$[A_1C] + [A_2C] = [\text{2,4-D lié}] = \frac{n_1[C][A]}{(K_1 + [C])} + \frac{n_2[C][A]}{(K_2 + [C])}$$

D'après cette équation et le taux moyen d'albumine sérique chez l'homme (0,5 mM selon Martin 1965), on peut prévoir la concentration du 2,4-D libre non lié en fonction de la dose (Tableau 3-2).

La Figure 3-1 présente graphiquement les effets de la dose de 2,4-D sur la liaison avec l'albumine sérique. D'après le graphique, des doses de 2,4-D inférieures à 75 mg.kg-PC^{-1} environ ne modifient guère la fraction de 2,4-D non liée à l'albumine. Cependant, à mesure que la dose dépasse 75 mg.kg-PC^{-1}, les sites de liaison deviennent saturés, et plus la dose est élevée, plus grande est la fraction de 2,4-D non lié. Il est manifeste que des doses de 2,4-D supérieures à 75 mg.kg-PC^{-1} entraîneraient un accroissement très net de la quantité de 2,4-D non lié qui peut alors traverser la barrière hémato-encéphalique et endommager les cellules ganglionnaires vulnérables. La dose seuil de 75 mg.kg-PC^{-1} a peut-être été légèrement sous-estimée, car seulement une fraction du 2,4-D non lié peut diffuser à travers la membrane hémato-encéphalique, selon son degré d'ionisation. En outre, il existe plusieurs autres processus entrant en compétition, comme l'excrétion, qui peuvent diminuer la charge totale de l'organisme en 2,4-D.

L'hypothèse d'une liaison avec l'albumine concorde avec les résultats de Elo et Ylitalo (1977, 1979) qui ont observé un accroissement très important de la concentration du produit radio-marqué dans le cerveau après l'administration de ^{14}C-2,4-D et de ^{14}C-MCPA (0,296 MBq de chaque produit) et une augmentation correspondante de la

Tableau 3-2. Effet de la dose sur la liaison du 2,4-D à l'albumine.

[C][α] (mM)	2,4-D plasmatique total (mmol) (lié et non lié)	Fraction du 2,4-D non lié	Dose[β] ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)
0,001	0,061	0,02	4
0,005	0,264	0,02	17
0,01	0,46	0,02	29
0,03	0,91	0,03	58
0,05	1,15	0,04	73
0,10	1,50	0,07	96
0,25	2,10	0,12	134
0,50	2,88	0,17	184
0,75	3,60	0,21	230
1,00	4,28	0,23	273
1,25	4,94	0,25	315
1,50	5,58	0,27	356
2,00	6,81	0,29	434
3,00	9,10	0,33	580
4,00	11,20	0,36	714
5,00	13,16	0,38	839

[α] [C] = concentration de 2,4-D plasmatique non lié (choisie de façon arbitraire pour les calculs).

[β] La dose est estimée en supposant un volume de distribution V_d = 288,5 $mL.kg^{-1}$ (Sauerhoff et al. 1977).

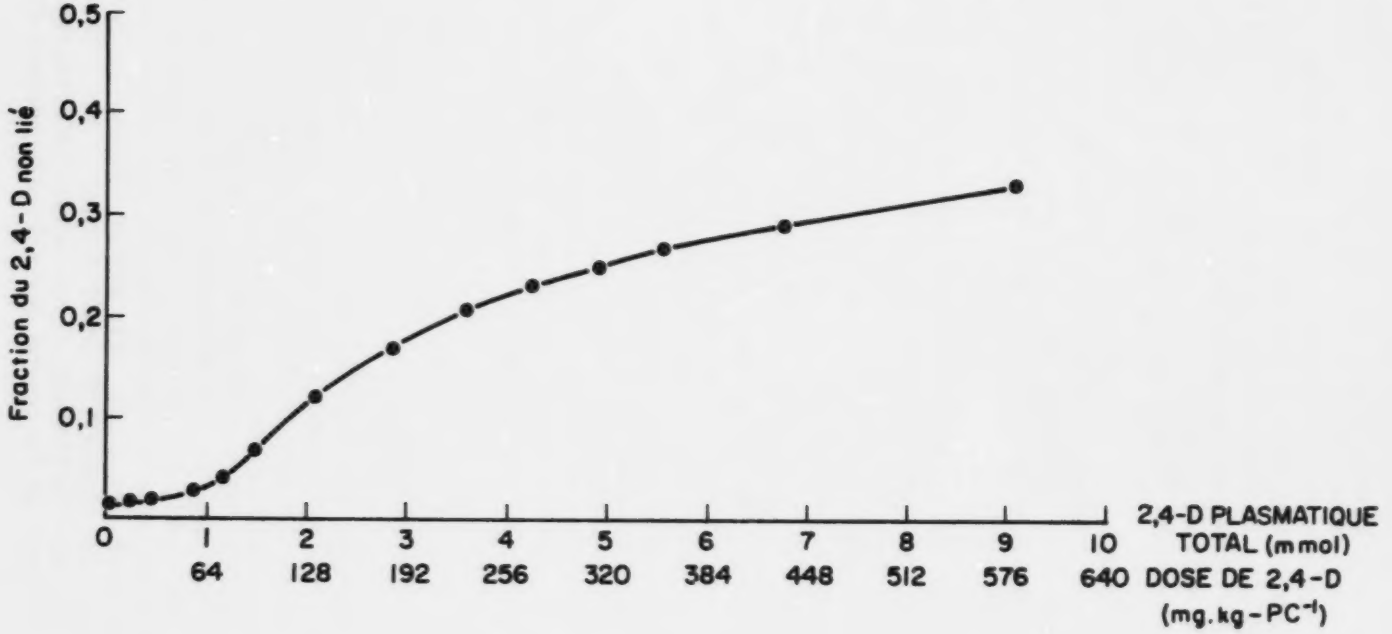


Figure 3-1. Effet de la dose sur la liaison du 2,4-D à l'albumine.

neurotoxicité, après traitement préalable avec 250 mg.kg-PC^{-1} de 2,4-D et avec 250 et 500 mg.kg-PC^{-1} de MCPA. Ces modifications n'ont pas été observées après traitement avec 25 mg.kg-PC^{-1} de MCPA ou après traitement chronique avec de faibles doses. Les effets notés par Seabury (1963) confirment également cette hypothèse. Un patient souffrant de coccidioïdomycose terminale et traité avec des doses de plus en plus importantes de 2,4-D, est tombé dans un état de demi-stupeur accompagné d'effets neurologiques et musculaires. Le patient avait été traité avec 12,7 g au total (≈152 mg.kg-PC^{-1}) de 2,4-D sans effet apparent avant que la dernière dose de 3,6 g (≈51 mg.kg-PC^{-1}) ne cause la défaillance. Même si cette hypothèse ne peut expliquer les troubles neurologiques chez des personnes exposées à de faibles doses de 2,4-D, elle peut expliquuer de tels effets à des doses élevées. Il faut souligner que nombre de symptômes neurologiques, entre autres céphalée, insomnie, etc., sont subjectifs et ne sont pas spécifiques d'une exposition au 2,4-D.

En outre, certaines personnes sont souvent exposées à une grande diversité de pesticides, de solvants et d'émulsifiants lorsqu'elles utilisent du 2,4-D. Ces composés utilisés avec des produits agricoles comprennent entre autres des alcools, des glycols et des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques. Comme ils sont généralement plus volatils et plus solubles dans les lipides que le 2,4-D, ils constituent un danger d'exposition plus grand et ils traversent plus facilement la barrière hématoencéphalique. En fait, on sait qu'un bon nombre de ces solvants industriels produisent toute une gamme d'effets sur le système nerveux central, semblables à ceux signalés pour le 2,4-D (Dubois et Geiling 1959). C'est pourquoi il est important que les cliniciens et les toxicologues qui étudient les causes de ces troubles neurologiques tiennent compte de ces facteurs, en particulier lors d'expositions à faibles concentrations de 2,4-D. D'autres facteurs d'origine professionnelle, comme les stress physiques et thermiques et les carences nutritionnelles, doivent également être soigneusement examinés.

3.2 GÉNÉRALITÉ DES HYPOTHÈSES

Le principe des effets neurotoxiques mentionnés ci-dessus pourrait également s'appliquer à bon nombre d'autres effets toxiques associés à des doses élevées de 2,4-D. Une exposition chronique à des doses relativement faibles de 2,4-D reste pratiquement sans effet, et c'est seulement à des doses plus élevées, lorsqu'il y a saturation de sites de liaison sériques et accroissement de la quantité disponible de 2,4-D ou des métabolites toxiques, que les courbes dose-réponse deviennent manifestes (voir Figure 3-1). Les effets tératogènes et foetotoxiques observés chez le rat Wistar (Khera et McKinley 1972) concordent avec cette généralité (voir Figure 2-1). La courbe dose-réponse n'augmente que faiblement à des doses inférieures à 50 mg.kg-PC^{-1}.d^{-1}, puis la pente de la courbe devient relativement élevée.

Ce phénomène peut également influer sur la distribution du 2,4-D à des doses élevées. La quantité relativement plus importante de 2,4-D ou de métabolites toxiques qui est disponible lorsque les sites de liaison sont saturés peut être distribuée vers le système nerveux central, vers le système reproducteur, vers d'autres organes cibles et/ou être excrétée. Elo et Ylitalo (1977, 1979) ont fait état d'une augmentation de la radioactivité non seulement dans le cerveau, mais également dans les tissus cardiaque, hépatique, pulmonaire et musculaire et dans les testicules à la suite de l'administration de 0,0296 Bq (8,8 mg) de ^{14}C-2,4-D après traitement préalable avec 250 mg.kg-PC^{-1} de 2,4-D.

4.0 QUESTION: QUELLE EST L'EXPOSITION ACCIDENTELLE SUBIE PAR LES PERSONNES SE TROUVANT À PROXIMITÉ LORS D'APPLICATIONS AÉRIENNES DE 2,4-D?

L'application par voie aérienne d'un toxique entraîne inévitablement certains risques pour la santé des organismes de la zone traitée. Comme on l'a mentionné dans CNRC (1982), l'importance du risque est définie selon l'exposition réelle subie par l'organisme et selon sa sensibilité aux produits chimiques. Il est donc important d'estimer l'exposition.

Les types d'utilisation du 2,4-D nous renseignent sur les principaux groupes d'exposition dont il faut se préoccuper. Comme le 2,4-D est largement utilisé dans les parcs publics et sur les pelouses pour exterminer des mauvaises herbes comme les pissenlits, les enfants qui fréquentent ces endroits constituent un groupe d'exposition critique. Ces derniers portent habituellement peu de vêtements, se roulent et jouent dans l'herbe et peuvent même ingérer de la terre et de l'herbe; c'est pourquoi ils peuvent subir une exposition plus importante que la moyenne dans les zones traitées. Au cours d'une étude effectuée en laboratoire et sur le terrain et portant sur la persistance du 2,4-D sur l'herbe, Thompson et al. (1983) ont montré que seulement 10 et 5% respectivement du produit chimique total appliqué pouvait être éliminé en frottant rigoureusement avec un linge. La plupart du 2,4-D appliqué se retrouve sur la surface foliaire (72%) et n'était pas éliminé en frottant avec un linge. L'examen du chaume (d'une hauteur de 1,5 cm) et du sol après la tonte de l'herbe traitée a montré qu'il restait des quantités négligeables du produit (<1%) dans les cinq premiers centimètres de sol. Cependant, une étude in situ effectuée par Taskar et al. (1982) signalait un accroissement par un facteur de deux dans les résidus de sol, du premier au quatrième jour après la pulvérisation de 2,4-D. On a signalé une diminution rapide bien plus manifeste des résidus pouvant être éliminés dans l'étude in situ où les concentrations du produit dans l'herbe étaient <1% et <0,02% du produit chimique utilisé, dans les trois jours et les sept jours suivant l'application respectivement. Au cours de l'experience en laboratoire, on a constaté qu'il restait 7% du produit le quinzième jour. Selon les auteurs, ce résultat provient probablement d'une photodégradation et/ou d'une volatilisation moins importante ou de l'absence de lavage pour la pluie ou la rosée. Selon certains auteurs, les enfants sont vraisemblablement peu exposés lorsqu'ils marchent ou lorsqu'ils s'asseyent sur de l'herbe récemment traitée, mais ils peuvent subir une exposition plus importante lorsqu'ils jouent assez énergiquement pour se tacher d'herbe, car ils cassent alors la surface des brins d'herbe.

Étant donné que la plupart du 2,4-D est utilisé à des fins agricoles dans les Prairies et dans les plantations forestières du Nouveau-Brunswick, les habitants de ces régions constituent d'autres groupes d'exposition importants dont il y aurait lieu de tenir compte dans les évaluations. Le 2,4-D est généralement pulvérisé à partir d'un avion où d'un véhicule terrestre dans les Prairies et pulvérisé par

avion ou par hélicoptère au Nouveau-Brunswick. On a utilisé un modèle informatique pour prévoir l'exposition accidentelle de personnes à la suite d'une pulvérisation aérienne de 2,4-D dans les Prairies et au Nouveau-Brunswick.

4.1 MÉTHODE DE PULVÉRISATION AÉRIENNE

L'avion largue des produits chimiques sous forme d'un aérosol. Le nuage qui se forme dans le sillage de l'avion peut être dispersé par la turbulence atmosphérique à mesure qu'il descend (Bilanin et al. 1978; Wickens 1980). La répartition des gouttelettes au sol, et, par conséquent, l'exposition subie par différents organismes, seront donc influencées par le type d'écoulement atmosphérique, la température, la taille des gouttelettes et la topographie de la zone traitée. Même si l'on écarte la possibilité d'une erreur humaine, qui peut entraîner une pulvérisation excessive, il est manifestement difficile d'estimer la quantité de produit qui atteint des organismes récepteurs.

La monographie du CNRC sur l'aminocarbe (CNRC 1982) décrit divers scénarios à partir desquels on peut prévoir la "pire" exposition théorique chez l'homme par inhalation, par absorption cutanée et par ingestion. Comme certaines des hypothèses les plus générales utilisées dans ces scénarios servaient à prévoir les concentrations atmosphériques du produit chimique, on a utilisé un modèle informatique pour améliorer nos capacités de prévision des concentrations d'aminocarbe dans l'air.

En vue d'évaluer l'exposition d'une personne à du 2,4-D pulvérisé par voie aérienne, on a modifié ce modèle pour prévoir la concentration atmosphérique des gouttelettes de 2,4-D jusqu'à 800 m du point d'application. Ce modèle est décrit de façon plus détaillée à l'Annexe I.

4.1.1 PULVÉRISATION EN MILIEU AGRICOLE ET EN MILIEU FORESTIER

Les facteurs influant sur l'exposition accidentelle de personnes aux gouttelettes du produit entraînées par le vent sont différents selon que l'insecticide est pulvérisé en milieu forestier ou en milieu agricole. La concentration des herbicides pulvérisés en milieu agricole est généralement plus élevée; on peut donc s'attendre à des expositions plus importantes. Cependant, le diamètre des gouttelettes est plus élevé lors des pulvérisations en milieu agricole. En outre, l'avion qui pulvérise le produit survole de plus près la végétation, de sorte que la vitesse moyenne de descente du sillage vers le sol est plus élevée. De telles différences pourraient diminuer, prévoit-on, l'entraînement par le vent des gouttelettes et, partant, l'exposition accidentelle qui en résulte, mais les gouttelettes plus grosses sont interceptées de façon plus efficace par la tête et les bras des personnes exposées. Dans les présents calculs, on simule ces effets de façon aussi réaliste que possible.

4.2 MODÈLE INFORMATIQUE

4.2.1 STRUCTURE DU MODÈLE

Le modèle possède une structure différente du modèle simulant l'entraînement par le vent du produit pulvérisé, en milieu forestier, utilisé pour l'aminocarbe (CNRC 1982), car la largeur de la bande traitée (environ 400 m pour les pulvérisations aériennes sur les forêts) est beaucoup plus importante qu'en milieu agricole. La structure du modèle et les raisons des modifications sont précisées à l'Annexe I.

4.2.2 SCÉNARIOS DE PULVÉRISATION

On a simulé deux scénarios d'utilisation du 2,4-D au Canada.

1) L'utilisation sur les Prairies canadiennes à des fins agricoles est simulée par la pulvérisation aérienne d'une préparation aqueuse de 2,4-D (amine) au moyen de buses D6-46. On suppose que la pulvérisation est réalisée à 1,5 m du sol et que la végétation s'élève seulement à 20 cm. Le taux d'application est de 1,96 kg.-IA[α].ha^{-1} et la concentration de la préparation est de 70 g-IA.L^{-1} (il s'agit de chiffres réalistes; calculés à partir des données de Franklin et al. 1982). On suppose une vitesse du vent (à 2 m au-dessus du sol) et une humidité relative de 1,5 m.s^{-1} et 80%, respectivement, ce qui correspond à des conditions tôt le matin, et de 3,0 m.s^{-1} et 40%, soit les conditions vers midi (d'après Franklin et al. 1982).

2) Pour le Nouveau-Brunswick, on simule une pulvérisation aérienne au moyen des buses Teejet d'un mélange de 2,4-D/2,4,5-T (50:50) (l'ester dans les deux cas) en préparation aqueuse sur une plantation d'arbres, afin de permettre aux conifères de pousser plus librement[β]. On suppose que la pulvérisation est réalisée à ~6-9 m au-dessus du sol et que la végétation s'élève à 1,5 m. Le taux d'application est de 1,68 kg-IA.ha^{-1} et la concentration de la préparation est de 45 g-IA.L^{-1} (il s'agit de chiffres réalistes; McDonald 1982). On suppose également une vitesse du vent (2 m au-dessus du sol) et une humidité relative de 1,5 m.s^{-1} et de 80% (Bowser 1982) respectivement, ce qui correspond à des conditions tôt le matin. Il est assez rare que l'on pulvérise des herbicides par voie aérienne au

---

α IA = ingrédient actif

β Il s'agit ici d'exterminer les jeunes arbres feuillus latifoliés pour favoriser la croissance des conifères.

Nouveau-Brunswick dans des conditions plus venteuses (Environment New Brunswick 1983), en raison de la proximité de récepteurs non visés.

La distribution initiale du nombre et de la taille des gouttelettes dans le nuage dépend des buses utilisées. Dans le cas présent, on tient compte de la taille des gouttelettes produites par les deux buses et de leur nombre par unité de volume. La distribution de la taille des gouttelettes produites par la buse D6-46 et par la buse Teejet, que l'on suppose représentative des pulvérisations dans les Prairies et au Nouveau-Brunswick respectivement, est donnée à l'Annexe I.

4.3 EXPOSITION ACCIDENTELLE SIMULÉE

Pour chaque scénario, on a calculé l'exposition accidentelle à 50, 100, 200, 400, et 800 m sous le vent. Pour les calculs, on a supposé que le volume exposé de la personne comprenait la tête, le cou et les bras, ce qui représente une cible s'étalant à la verticale de 1,0 à 1,8 m, d'une profondeur de 0,8 m et d'une largeur de 0,8 m. Le modèle calcule le nombre de gouttelettes de chaque catégorie de taille qui occupent les divers volumes de la cible, en fonction du temps écoulé après la pulvérisation. Comme dans le cas de l'aminocarbe en milieu forestier (CNRC 1982), la tête et le cou sont représentés par une plaque de 50 cm de haut et de 20 cm de large, les deux bras par une plaque verticale de 200 cm de long et de 9 cm de large. On a simulé l'efficacité de réception par ces surfaces des gouttelettes entraînées par le vent de la même façon que précédemment, c.-à-d. selon la méthode de Langmuir (1945), afin de déterminer l'exposition cutanée. On a aussi calculé la concentration intégrée sur le temps dans les volumes (spécifiés) de la cible, en vue de déterminer l'exposition par voie buccale et par inhalation.

4.3.1 RÉSULTATS DES SIMULATIONS

L'exposition prévue par voie cutanée, par ingestion et par inhalation pour un seul passage est présentée sous forme de tableaux pour le scénario dans les Prairies (Tableau 4-1) et le scénario au Nouveau-Brunswick (N.-B.) (Tableau 4-2).

Comme précisée dans CNRC (1982), l'exposition par inhalation peut provenir de la fraction inhalable des gouttelettes du nuage et/ou de la vaporisation du produit pendant et après le dépôt (Houghton 1978). La taille exacte des particules est un point sujet à discussion et, aux fins des présents calculs (Tableaux 4-1 à 4-3), on suppose que les gouttelettes inhalées appartenaient initialement à la catégorie 0-25 µm (diamètre de 0-11,25 µm après perte par évaporation), et que celles absorbées par voie buccale avaient un diamètre initial compris entre 25 et 116,67 µm (diamètre de 11,25 à 52,50 µm après perte par évaporation).

Tableau 4-1. Exposition accidentelle prévue par le modèle utilisant le scénario des Prairies après pulvérisation aérienne de 2,4-D.

Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol ($m.s^{-1}$)	Exposition		
		Cutanée (µg)	Buccale[α] ($\mu g.min.L^{-1}$)	Inhalation[α] ($\mu g.min.L^{-1}$)
50	1,5	1,36	$2,68 \times 10^{-3}$	$1,35 \times 10^{-5}$
	3,0	100,60	$1,93 \times 10^{-3}$	$9,57 \times 10^{-6}$
100	1,5	0,32	$1,37 \times 10^{-3}$	$8,53 \times 10^{-6}$
	3,0	19,08	$1,08 \times 10^{-3}$	$5,03 \times 10^{-6}$
200	1,5	0,058	$4,37 \times 10^{-4}$	$4,32 \times 10^{-6}$
	3,0	3,06	$4,70 \times 10^{-4}$	$2,77 \times 10^{-6}$
400	1,5	0,010	$1,52 \times 10^{-4}$	$1,87 \times 10^{-6}$
	3,0	0,55	$1,38 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-6}$
800	1,5	0,002	$5,06 \times 10^{-5}$	$6,57 \times 10^{-7}$
	3,0	0,18	$4,78 \times 10^{-5}$	$3,57 \times 10^{-7}$

[α] Les unités sont les concentrations atmosphériques de l'herbicide intégrées sur le temps; la masse d'herbicide ingérée est calculée en multipliant par la fréquence de respiration.

Tableau 4-2. Exposition accidentelle prévue par le modèle utilisant le scénario du Nouveau-Brunswick après pulvérisation aérienne de 2,4-D.

Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol ($m.s^{-1}$)	Exposition		
		Cutanée (µg)	Buccale ($\mu g.min.L^{-1}$)	Inhalation ($\mu g.min.L^{-1}$)
50	1,5	42,52	0,483	0,069
100	1,5	5,27	0,218	0,037
200	1,5	2,11	0,098	0,013
400	1,5	0,64	0,023	0,005
800	1,5	0,02	0,011	0,002

Tableau 4-3. "Pire cas" prévu d'exposition accidentelle[α] (par voies cutanée et buccale et par inhalation).

Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol ($m.s^{-1}$)	Exposition					
		Cutanée ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)		Buccale[β] ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)		Inhalation[β] ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	
		Prairies	N.-B.	Prairies	N.-B.	Prairies	N.-B.
50	1,5	$1,94 \times 10^{-5}$	$6,07 \times 10^{-4}$	$1,11 \times 10^{-6}$	$2,00 \times 10^{-4}$	$5,59 \times 10^{-9}$	$2,86 \times 10^{-5}$
	3,0	$1,44 \times 10^{-3}$		$7,99 \times 10^{-7}$		$3,96 \times 10^{-9}$	
100	1,5	$4,57 \times 10^{-6}$	$7,53 \times 10^{-5}$	$5,67 \times 10^{-7}$	$9,03 \times 10^{-5}$	$3,53 \times 10^{-9}$	$1,53 \times 10^{-5}$
	3,0	$2,73 \times 10^{-4}$		$4,47 \times 10^{-7}$		$2,08 \times 10^{-9}$	
200	1,5	$8,29 \times 10^{-7}$	$3,01 \times 10^{-5}$	$1,81 \times 10^{-7}$	$4,06 \times 10^{-5}$	$1,79 \times 10^{-9}$	$5,38 \times 10^{-6}$
	3,0	$4,37 \times 10^{-5}$		$1,95 \times 10^{-7}$		$1,15 \times 10^{-9}$	
400	1,5	$1,43 \times 10^{-7}$	$9,14 \times 10^{-6}$	$6,29 \times 10^{-8}$	$9,52 \times 10^{-6}$	$7,74 \times 10^{-10}$	$2,07 \times 10^{-6}$
	3,0	$7,86 \times 10^{-6}$		$5,71 \times 10^{-8}$		$4,97 \times 10^{-10}$	
800	1,5	$2,86 \times 10^{-8}$	$2,86 \times 10^{-7}$	$2,09 \times 10^{-8}$	$4,55 \times 10^{-6}$	$3,55 \times 10^{-10}$	$8,28 \times 10^{-7}$
	3,0	$2,57 \times 10^{-6}$		$1,98 \times 10^{-8}$		$1,48 \times 10^{-10}$	

[α] Les expositions sont calculées pendant le temps mis par le nuage pour traverser la cible. Cette période va de 0,25 à 1,5 minute selon la taille des gouttelettes, la vitesse du vent et la distance à partir de la ligne de pulvérisation.

[β] Pour une capacité respiratoire de 29 $L.min^{-1}$.

L'exposition par voie buccale provient de gouttelette plus grosses qui sont piégées plus tôt dans le système respiratoire et qui sont ensuite avalées. Les gouttelettes de diamètre supérieur à 116,67 µm se déposent trop rapidement pour être inhalées.

4.3.2 CALCUL DE L'EXPOSITION

Si l'on veut estimer l'exposition en unités susceptibles d'être reliées aux données toxicologiques en vue d'évaluer les risques, il faut définir une exposition "normale". Dans la monographie sur l'aminocarbe (CNRC 1982) on supposait un homme de 70 kg présentant une superficie d'exposition égale à celle mentionnée précédemment et dont la capacité respiratoire était de 29 $L.min^{-1}$ (Franklin et al. 1981).

On a calculé l'exposition prévue chez un homme "normal" pour chacun des scénarios et chacune des voies d'exposition (Tableaux 4-3 et 4-4).

4.4 RÉSULTATS DES SIMULATIONS - DISCUSSION

Les prévisions mentionnées aux Tableaux 4-1, 4-2 et 4-3 révèlent généralement une exposition beaucoup plus importante par absorption cutanée que par ingestion ou par inhalation, dans le cas des scénarios au N.-B. et dans les Prairies. Aux taux d'application actuels de l'aminocarbe (70 $g\text{-}IA.ha^{-1}$), l'exposition accidentelle totale d'une personne lors d'une pulvérisation en milieu forestier au moyen de buses Teejet à partir d'un avion volant en conditions "d'effet de sol nul"[α] est, selon les prévisions, de 19,6 µg à 400 m pour une vitesse du vent de 1 $m.s^{-1}$ (CNRC 1982). On peut comparer ce résultat à une exposition à 0,67 µg pour une vitesse du vent de 1,5 $m.s^{-1}$, dans le cas du scénario du N.-B. actuellement étudié (taux d'application de 1680 $g\text{-}IA.ha^{-1}$) lorsque l'avion vole en conditions "d'effet du sol". La différence est donc en grande partie due à une vitesse descendante moyenne élevée de l'air sous l'avion volant à basse altitude, ce qui a pour effet de diminuer l'entraînement par le vent. Il y a aussi la distribution différente de la taille des gouttelettes qui produit un effet important. Le nuage d'aminocarbe en milieu forestier et le nuage d'herbicide sont tous les deux produits par une buse Teejet, mais les présents calculs tiennent compte de la fraction beaucoup plus importante que prévue de gouttelettes de diamètre inférieur à 50 µm, révélées par les données récentes de Picot (1983) obtenues avec un spectromètre laser.

[α] En conditions "d'effet de sol nul", l'altitude est suffisamment élevée pour que la couche tourbillonnaire remonte dans le sillage tourbillonnaire de l'avion, ce qui diminue la vitesse de descente du nuage.

Tableau 4-4. "Pire cas" prévu d'exposition totale accidentelle après un seul passage.

Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol ($m.s^{-1}$)	Exposition totale ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	
		Prairie	N.-B.
50	1,5	$2,05 \times 10^{-5}$	$8,36 \times 10^{-4}$
	3,0	$1,44 \times 10^{-3}$	
100	1,5	$5,14 \times 10^{-6}$	$1,81 \times 10^{-4}$
	3,0	$2,73 \times 10^{-4}$	
200	1,5	$1,01 \times 10^{-6}$	$7,61 \times 10^{-5}$
	3,0	$4,39 \times 10^{-5}$	
400	1,5	$2,07 \times 10^{-7}$	$2,07 \times 10^{-5}$
	3,0	$7,92 \times 10^{-6}$	
800	1,5	$4,99 \times 10^{-8}$	$5,66 \times 10^{-6}$
	3,0	$2,59 \times 10^{-6}$	

L'efficacité d'impact des petites gouttelettes est très faible, ce qui diminue ainsi l'exposition cutanée et donc l'exposition globale par rapport à celle prévue par les calculs utilisant le modèle de pulvérisation en milieu forestier.

En résumé, le modèle actuel prévoit une exposition plus importante au Nouveau-Brunswick où l'on utilise une buse Teejet que dans les Prairies où l'on utilise une buse D6-46. Ce résultat est presque entièrement dû au diamètre différent des gouttelettes produites par les deux buses; 85% de gouttelettes produites par la buse Teejet ont un diamètre inférieur à 217[α] µm, tandis que ce chiffre n'est que de 3,7% dans le cas de la buse D6-46.

4.4.1 RISQUE D'EXPOSITION PAR ENTRAÎNEMENT DU NUAGE PAR LE VENT

On a utilisé le modèle informatique pour prévoir l'exposition accidentelle à 50, 100, 200, 400 et 800 m de la ligne de pulvérisation. Dans le cas des Prairies, où l'on a effectué les estimations à des vitesses du vent de 1,5 et 3,0 $m.s^{-1}$, l'exposition totale jusqu'à des distances de 200 m est 100 fois plus importante à une vitesse de 3,0 $m.s^{-1}$. À 800 environ de la ligne de pulvérisation, l'exposition a beaucoup diminué, soit une diminution par un facteur de 100 à 10 000 selon la vitesse du vent et selon le scénario. Aux taux d'application donnés, l'exposition totale accidentelle prévue par le modèle à 800 m de la ligne de pulvérisation et à une vitesse du vent de 1,5 $m.s^{-1}$ est de $4,99 \times 10^{-8}$ $mg.kg\text{-}PC^{-1}$ et $5,66 \times 10^{-6}$ $mg.kg\text{-}PC^{-1}$ dans les Prairies et au N.-B., respectivement.

La question de l'entraînement par le vent des pesticides pulvérisés par voie aérienne n'est pas récente. Au Nouveau-Brunswick, la pulvérisation de 2,4-D ou d'un mélange de 2,4-D/2,4,5-T par un avion doit être réalisée par parcelles à une distance minimale de 2,7 milles (1,6 km) et de 5 milles (8 km) respectivement de toute habitation (Environment New Brunswick 1983). D'après les estimations informatiques et la vitesse de vent utilisées dans ces scénarios, l'exposition accidentelle à 2,5 milles ou à 5 milles de la ligne de pulvérisation serait pratiquement négligeable (soit 6×10^{-6} $mg.kg\text{-}PC^{-1}$ à 800 m).

[α] On suppose que les gouttelettes de diamètre supérieur à 200 µm tombent trop rapidement pour être entraînées dans le sillage tourbillonnaire et ainsi provoquer une exposition accidentelle. La limite supérieure est 217 µm pour les diamètres centrés sur 200 µm.

4.4.2 EFFET DE PULVÉRISATION EN BANDES MULTIPLES

L'exposition accidentelle d'une personne provient pour la plus grande part de la bande de pulvérisation la plus proche. Cependant, les résultats peuvent servir à prévoir une exposition accidentelle due à des bandes multiples. Un exemple est illustré ci-dessous (Tableau 4-5) pour un total de 10 bandes espacées de 15 m dans le cas du scénario des Prairies où la vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol est de 3.0 $m.s^{-1}$. On tient compte uniquement de l'exposition cutanée, car il s'agit de la principale composante de l'exposition totale. Cependant, les autres composantes varient approximativement de la même façon. L'effet sur l'exposition cutanée de bandes supplémentaires situées sous le vent devient de plus en plus faible. L'exposition cutanée d'une personne se trouvant à 50 m est de 282,34 µg dans le cas de 10 bandes, par rapport à 100,60 µg dans le cas d'une seule bande. Cependant à 800 m, l'effet de 10 bandes est environ 10 fois supérieur à l'effet d'une seule bande, soit une exposition cutanée ≈1,8 µg.

4.4.3 VALIDITÉ DES RÉSULTATS

Il y a lieu de noter que les expositions prévues par le modèle s'appliquent uniquement aux scénarios mentionnés et uniquement à des pulvérisations idéales. Dans le passé, ces conditions n'ont pas toujours existé. Les problèmes comprennent, par exemple, pulvérisation irrégulière provoquant le dépôt du produit dans des zones non visées (CNRC 1975; EPS 1976), déversement accidentel ou fuite de pesticide pendant le mélange ou le chargement (EPS 1976; Stuart 1977), mélange dans de mauvaises proportions et donc préparations incorrectes (Stuart 1977), techniques de pulvérisation non quantifiées et non normalisées (p.ex. types de buse) provoquant une exposition inconnue, et déversement accidentel de pesticide à la suite du largage d'urgence ou de l'écrasement de l'avion (Stuart et Gamble 1977).

4.5 COMPARAISON AVEC LES DONNÉES OBTENUES SUR LE TERRAIN

Maybank et al. (1978) ont décrit une expérience sur le terrain visant à étudier l'entraînement par le vent du 2,4-D pulvérisé par voie aérienne sur les Prairies canadiennes. D'après leurs estimations, 5 p. cent de l'IA est en suspension dans l'air à 200 m pour une vitesse du vent à 2 m au-dessus du sol de 3,1 $m.s^{-1}$. Comme ils n'ont mentionné ni le type de buse ni la distribution de la taille des gouttelettes, il est impossible de comparer rigoureusement ces résultats avec ceux du modèle. Néanmoins, dans le cas de leur scénario spécifique, le modèle prévoit que 0,059% et 42,6% de l'IA pulvérisé par des buses D6-46 et Teejet, respectivement, est toujours en suspension dans l'air à 200 m. Ces résultats laissent supposer que la distribution de la taille des gouttelettes dans l'étude de Maybank et al. (1978) se situe entre celle pour la buse Teejet et celle pour la buse D6-46.

Tableau 4-5. Exposition cutanée prévue à 50 m de la bande traitée[a].

Nombre de bandes	Exposition cutanée (µg)
1	100,60
2	175,30
3	213,05
4	235,84
5	249,40
6	259,45
7	267,63
8	274,06
9	278,87
10	282,34

[a] Vitesse du vent = 3,0 $m.s^{-1}$ à 2 m au-dessus du sol.

Récemment, on a publié un certain nombre d'études sur l'exposition au 2,4-D; on peut comparer globablement plusieurs d'entre elles avec les résultats du modèle (Tableau 4-6). Les différences dans le matériel de pulvérisation et les techniques utilisées ne permettent pas de comparer directement les résultats. Il était prévisible que l'exposition des signaleurs au niveau de la ligne de pulvérisation, dont ont fait état Franklin et al. (1982) (exposition cutanée = $3,26 \times 10^{-1}$ mg.kg-PC^{-1}) et Frank et al. (1983) (exposition cutanée = $4,68 \times 10^{-1}$ mg.kg-PC^{-1}) soit supérieure de plusieurs ordres de grandeur à l'exposition prévue par le modèle informatique dans le cas d'une personne se trouvant à 50 m de la ligne de pulvérisation. Selon Lavy et al. (1982), l'exposition cutanée subie par des personnes se trouvant à 20-150 m de la ligne de pulvérisation est de $1,0 \times 10^{-4}$ - $1,4 \times 10^{-3}$ mg.kg-PC^{-1}, donc très voisine de celle prévue par notre modèle pour une personne se trouvant à 50-100 m de la ligne de pulvérisation[α] ($4,57 \times 10^{-6}$ - $6,07 \times 10^{-4}$ mg.kg-PC^{-1}).

4.6 DOSE ABSORBÉE

Bien entendu, la dose qui va altérer la santé d'un organisme correspond à la quantité absorbée par cet organisme. Dans le cas d'une exposition par inhalation et par voie buccale, on suppose généralement que ~100% du produit est absorbé par les poumons (Lippman et al. 1980) et par le système gastro-intestinal (Franklin et al. 1981), respectivement. Selon les estimations, l'absorption cutanée du 2,4-D varie de 3% (Franklin et al. 1983) à 6% (Feldman et Maibach 1974) de la quantité de produit sur la peau. Une fois dans l'organisme, on suppose que 95-100% du 2,4-D est excrété en une semaine (Libich et al. 1982; Leng et al. 1982).

Dans notre modèle, la dose absorbée par une personne exposée accidentellement a été estimée d'après les calculs de Frank et al. (1983). Ces derniers supposent que l'absorption par la tête est nulle (en raison des cheveux), et que les pourcentage moyen de 2,4-D absorbé par les bras et les jambes est de 3,09%; cependant nous supposons qu'il se produit une certaine absorption par la tête, comme dans notre modèle, ce qui donne pour l'absorption par les bras, les jambes et la tête une valeur de 2,3%. Les estimations de l'exposition cutanée (Tableau 4-3) nous permettent de calculer la quantité de 2,4-D absorbée (Tableau 4-7).

α Les prévisions du modèle sont sensibles aux "poids" (Annexe I) appliqués aux buses pour représenter la fraction de leurs émissions entraînées par les tourbillons de l'avion. Par exemple, dans le cas très improbable où 100% des émissions sont entraînées par le vent, l'exposition cutanée prévue à 100 m passerait de $4,57 \times 10^{-6}$ mg.kg-PC^{-1} à $9,99 \times 10^{-6}$ mg.kg-PC^{-1}. En réalité, les différences de distribution initiale de la taille et de caractéristiques d'évaporation sont aussi importantes.

Tableau 4-6. Comparaison des résultats du modèle avec les données obtenues sur le terrain.

Personnes exposées	Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Taux d'application ($kg.IA.ha^{-1}$)	Vitesse du vent ($m.s^{-1}$)	Exposition Cutanée	Exposition Par Inhalation	Exposition Totale	Référence
				($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)			
Personne exposés[α] accidentellement (avion)	50						
milieu agricole		1,96	1,5	$1,94x10^{-5}$	$5,59x10^{-9}$	$2,05x10^{-5}$[β]	Valeurs prévues par le modèle
		1,96	3,0	$1,44x10^{-3}$	$3,96x10^{-9}$	$1,44x10^{-3}$[β]	
milieu forestier		1,68	1,5	$6,07x10^{-4}$	$2,86x10^{-5}$	$8,36x10^{-4}$[β]	
Signaleur[γ,δ] (avion)	0						
milieu agricole		2,24	2,8	$3,26x10^{-1}$	$8,9x10^{-4}$	$3,27x10^{-1}$	Franklin et al. (1982)
		2,24	1,4	-	$1,24x10^{-4}$	-	"
		1,68	1,4	-	$1,05x10^{-3}$	$7,96x10^{-1}$	"
Personne exposés[γ,α] accidentellement (hélicoptère)	0						
milieu forestier	-	1,62	"Nulle"	$4,68x10^{-1}$	-	-	Frank et al. (1983)
Observateurs[α] (hélicoptère)	20-150	2,2	"Calme"	$1,0x10^{-4}$-$1,4x10^{-3}$	nd[ε]	-	Lavy et al. (1982)

[α] Tête, cou et bras exposés.

[β] Comprend aussi l'exposition par voie buccale.

[γ] Moyenne de deux personnes.

[δ] Cou, bras, poitrine et jambes exposés.

[ε] Limite de détection de 5×10^{-5} mg.

Tableau 4-7. Dose absorbée prévue de 2,4-D.

Distance à partir de la ligne de pulvérisation (m)	Vitesse du vent ($m.s^{-1}$)	Scénario des Prairies		Scénario du Nouveau-Brunswick	
		Exposition cutanée	Dose absorbée	Exposition cutanée	Dose absorbée
		($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)			
50	1,5	$1,94x10^{-5}$	$4,46x10^{-7}$	$6,07x10^{-4}$	$1,4x10^{-5}$
	3,0	$1,44x10^{-3}$	$3,3x10^{-5}$		
100	1,5	$4,57x10^{-6}$	$1,05x10^{-7}$	$7,53x10^{-5}$	$1,73x10^{-6}$
	3,0	$2,73x10^{-4}$	$6,28x10^{-6}$		
200	1,5	$8,29x10^{-7}$	$1,91x10^{-8}$	$3,01x10^{-5}$	$6,92x10^{-7}$
	3,0	$4,37x10^{-5}$	$1,01x10^{-6}$		
400	1,5	$1,43x10^{-7}$	$3,29x10^{-9}$	$9,14x10^{-6}$	$2,10x10^{-7}$
	3,0	$7,86x10^{-6}$	$1,81x10^{-7}$		
800	1,5	$2,86x10^{-8}$	$6,58x10^{-10}$	$2,86x10^{-7}$	$6,58x10^{-9}$
	3,0	$2,57x10^{-6}$	$5,91x10^{-8}$		

4.7 EXPOSITION LIÉE À D'AUTRES MÉTHODES D'APPLICATION

Une comparaison des groupes d'exposition durant des pulvérisations à partir du sol et par voie aérienne (Tableau 4-8) a confirmé que l'exposition cutanée constitue la voie la plus importante et que les personnes qui effectuent le mélange et le chargement constituent le groupe le plus exposé, ce qui est d'ailleurs reconnu de façon générale. D'après les données comparées dans la présente étude, l'exposition des personnes qui épandent le produit à partir du sol est du même ordre de grandeur que celle des personnes qui effectuent le mélange et le chargement. La pulvérisation à partir du sol s'effectue la plupart du temps le long des routes, des lignes électriques et dans les parcs publics.

4.8 EXPOSITION AMBIANTE

On pouvait s'attendre à ce que les concentrations de 2,4-D auxquelles est exposé le grand public varient grandement selon la région et la saison. Les résidus de 2,4-D dans les eaux de surface proviennent de l'application directe et indirecte de pesticides, du ruissellement agricole et des rejets industriels (Edwards 1973). Un examen des eaux superficielles dans 12 régions de l'ouest du Canada (Gummer 1979) a révélé que les concentrations variaient de 0,004 à 0,235 $\mu g.L^{-1}$, avec une moyenne de 0,046 $\mu g.L^{-1}$. On a décelé les concentrations les plus élevées dans le ruisseau Wascana au sud de Régina (Saskatchewan) et dans la rivière rouge près de Selkirk (Manitoba). Ces deux cours d'eau reçoivent des effluents provenant d'installations industrielles: une usine d'emballage d'herbicides dans le cas du Manitoba et l'usine de l'Uniroyal Limited en Alberta dans le cas de la Saskatchewan. Selon le NAS (1977), la concentration sans effet néfaste est de 0,09 $mg.L^{-1}$ pour le 2,4-D dans l'eau potable. Les concentrations dans les eaux superficielles de certaines régions de l'ouest du Canada sont considérablement plus élevées.

Pour calculer l'absorption moyenne par personne de 2,4-D à partir de l'eau, on suppose qu'une personne de 70 kg boit deux litres d'eau superficielle par jour, ce qui donne une consommation moyenne de $1,14 \times 10^{-4}$ - $6,71 \times 10^{-3}$ $\mu g.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$. On ignore l'effet de procédés comme le filtrage ou la chloration sur les concentrations de 2,4-D dans l'eau; pour nos calculs, nous supposons qu'ils n'ont aucun effet.

Les concentrations de résidus atmosphériques dans des échantillons prélevés dans les Prairies canadiennes ou dans l'ouest des E.-U. étaient généralement de l'ordre de 0,01-1,0 $\mu g.m^{-3}$, parfois elles étaient de l'ordre de 1 $\mu g.m^{-3}$, et très rarement supérieures à 10 $\mu g.m^{-3}$, (CNRC 1978). Le seuil d'exposition admissible (ACGIH 1980) pour le 2,4-D a été fixé à 10 $mg.m^{-3}$. Si l'on suppose que le "pire cas" correspond à une concentration de 10 $\mu g.m^{-3}$, la dose inhalée par une personne de 70 kg serait de $4,0 \times 10^{-3}$ $mg.kg\text{-}PC^{-1}.d^{-1}$. Cette dose est du même ordre de grandeur que celle absorbée par une personne

Tableau 4-8(a). Comparaison des groupes d'exposition[α] (application aérienne).

Groupe	Taux d'application (2,4-D) ($kg\text{-}IA.ha^{-1}$)	Exposition possible cutanée ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Exposition possible par inhalation ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Quantité dans l'urine ($mg.kg^{-1}$ par exposition)	Références
Par voie aérienne					
Avion (blé)					
pilote	1,68-2,24	$1,9x10^{-2}$	$6,0x10^{-5}$	$9,67x10^{-3}$	Franklin et al. (1982)
pilote	360 kg-d'IA pulvérisé en 14 h	-	-	$6,0x10^{-3}$[β]	Nash et al. (1982)
personne effectuant le mélange	1,68-2,24	$4,33x10^{-1}$	$1,34x10^{-4}$	$3,88x10^{-2}$	Franklin et al. (1982)
personne effectuant le mélange/ chargement	585 kg-d'IA pulvérisé en 20 h	-	-	$1,96x10^{-2}$[β]	Nash et al. (1982)
porteur d'eau	1,68-2,24	$2,7x10^{-2}$	$6,0x10^{-5}$	$4,25x10^{-3}$	Franklin et al. (1982)
signaleur	"	$3,26x10^{-1}$	$1,04x10^{-5}$	$4,44x10^{-3}$	"
hélicoptère (forêts)					
pilote	2,2	$5x10^{-4}$	nd[γ]	$1,98x10^{-2}$	Lavy et al. (1982)
mécanicien	"	$2,33x10^{-2}$	nd[γ]	$5,45x10^{-3}$	"
personne effectuant le mélange/ chargement	"	$4,48x10^{-2}$	$1,0x10^{-1}$	$1,96x10^{-2}$	"
superviseur	"	$2,0x10^{-4}$	nd[γ]	$2,31x10^{-3}$	"
observateur (20-150 m)	"	$1,0x10^{-4}$	nd[γ]	$4,9x10^{-4}$	"
	2,4,5-T / 2,24				
pilote 1[δ]		$1,1x10^{-1}$	nd[ζ]	$5,0x10^{-3}$	Lavy et al. (1980)
2[ε]		nd[ζ]	nd[ζ]	$3,8x10^{-2}$	
personne 1 effectuant 2 le mélange	"	$1,2x10^{-1}$	nd[ζ]	$6,5x10^{-2}$	"
	"	$4,2x10^{-2}$	nd[ζ]	$9,6x10^{-2}$	"
superviseur 1	"	$2,4x10^{-2}$	nd[ζ]	$4,0x10^{-3}$	"
2	"	nd[ζ]	nd[ζ]	$3,0x10^{-3}$	"
signaleur 1	"	nd[ζ]	nd[ζ]	$1,5x10^{-3}$	"
2	"	nd[ζ]	$5.15x10^{-1}$	$1,0x10^{-3}$	"

[α] Les personnes portaient différents vêtements protecteurs; habituellement les jambes, le cou et les bras étaient exposés.

[β] Quantité dans l'urine par jour et non par exposition.

[γ] La limite de détection est 0,05 µg.

[δ] Hélicoptère Microfoil.

[ε] Hélicoptère Raindrop.

[ζ] Limite de détection inconnue.

Tableau 4-8(b). Comparaison des groupes d'exposition[α] (application à partir du sol).

Groupe	Taux d'application ($kg\text{-}IA.ha^{-1}$)	Exposition possible cutanée ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Exposition possible inhalation ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Quantités dans l'urine ($mg.kg^{-1}$ par exposition)	Références
camions-citernes					
conducteur	0,5 kg IA de 2,4-D/gal formulation -mélangée avec dicamba	$4,6x10^{-2}$[β]	$8,0x10^{-5}$	$4,0x10^{-2}$	Draper and Street (1982)
personne effectuant le mélange/ chargement/ pulvérisation	"	$1,0x10^{-1}$[β]	$8,8x10^{-5}$	$1,6x10^{-1}$	"
personne effectuant le mélange/ chargement/ pulvérisation	38 kg-IA pulvérisés en 7,9 h	-	-	$1,8x10^{-2}$[γ]	Nash et al. (1982)
personne effectuant le mélange/ chargement	18 kg-IA pulvérisés en 2,4 h	-	-	$7,0x10^{-3}$[γ]	"
personne effectuant la pulvérisation	34 kg-IA pulvérisés en 3,5 h	-	-	$5,0x10^{-3}$[γ]	"
forêts					
personne effectuant le mélange/ chargement	-	-	-	$3,8x10^{-2}$- $5,6x10^{-2}$	Lavy et al. (1981)
blé					
personne effectuant le mélange/ chargement	-	-	-	$2,0x10^{-2}$	Anon (1981)

Tableau 4-8(b). (SUITE)

Groupe	Taux d'application ($kg\text{-}IA.ha^{-1}$)	Exposition possible cutanée ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Exposition possible inhalation ($mg.kg\text{-}PC^{-1}$)	Quantités dans l'urine ($mg.kg^{-1}$ par exposition)	Références
	2,4-D/ pictoram/ dichlorprop				
camion					
personne effectuant la pulvérisation (au pistolet)					
bord des routes	-	$2,8x10^{-2}$	$6,14x10^{-4}$	$2,8x10^{-2}$ γ	Libich et al. (1982)δ
emprise routière	-	$3,3x10^{-2}$	$1,16x10^{-3}$	$3,4x10^{-2}$ γ	"
personnes effectuant la pulvérisation au nébulisateur					
emprise routière	-	$4,6x10^{-2}$	$4,73x10^{-3}$	$5,1x10^{-2}$ γ	
	2,4,5-T				
réservoir individuel personne effectuant la pulvérisation	1,79	1,27	$1,5x10^{-3}$	$4,7x10^{-2}$	Lavy et al. (1980)
superviseur/ personne effectuant le mélange	"	3,1	ndε	$1,0x10^{-2}$	"
personne effectuant la pulvérisation au nébulisateur					
superviseur	2,24	$2,0x10^{-1}$	$1,1x10^{-4}$	$2,9x10^{-2}$	"
conducteur	"	1,29	$2,7x10^{-4}$	$3,5x10^{-2}$	"
personne effectuant le mélange	"	1,62	$1,9x10^{-4}$	$7,8x10^{-2}$	"

α Les personnes portaient différents vêtements protecteurs; souvent elles ne portaient pas de gants.

β Résidus pouvant être enlevés.

γ Quantités dans l'urine par jour et non par exposition.

δ Utilisant un équipment protecteur complet.

ε Limite de détection non donnée.

pulvérisant le produit à partir d'un réservoir invididuel transporté sur le dos, signalée par Lavy et al. (1980) (voir Tableau 4-8(b)), même si la concentration de 10 $\mu g.m^{-3}$ correspond au "pire cas" et qu'une concentration de 0,1-1,0 $\mu g.m^{-3}$ est plus courante, ce qui donne une dose absorbée par inhalation de 10-100 fois inférieure.

5.0 QUESTION: QUELLE EST L'IMPORTANCE DE LA RELATION ENTRE LES HERBICIDES PHÉNOXY ET LES SYMPTÔMES ÉPROUVÉS?

Nombre de rapports épidémiologiques publiés font état d'une relation entre les herbicides phénoxy et les effets sur la santé de l'homme. Le présent chapitre tente de les examiner et de les analyser de façon critique. Il est souvent très difficile d'interpréter les résultats des études épidiomiologiques; c'est pourquoi on peut se reporter à l'Annexe II pour un bref aperçu de l'épidémiologie.

5.1 EXAMEN DES ÉTUDES SUR LES EFFETS DU 2,4-D SUR LES POPULATIONS

5.1.1 ÉTUDES DE CAS

En 1979, Hardell a signalé que parmi 17 patients atteints d'un lymphome malin en Suède, 14 utilisaient des acides phénoxy ou des chlorophénols dans le cadre de leur travail, p.ex. dans le domaine agricole ou forestier, ou dans les scieries. Ces observations ont amené Hardell à effectuer une étude beaucoup plus poussée en 1981 (voir Section 5.1.3).

En 1971, Poland et al. (1971) ont examiné 73 personnes travaillant à la fabrication du 2,4-D et du 2,4-5-T aux États-Unis. Comme le montre le Tableau 5-1, ils ont trouvé certaines anomalies chez ces travailleurs; cependant, comme leur étude ne comportait pas de groupes de comparaison, on ignore si la fréquence de ces résultats est inhabituelle. De plus, ils n'ont pas tenu compte de plusieurs variables, par exemple de nombreux employés qui travaillaient initialement à l'usine avaient quitté leur emploi, et la durée de l'emploi était variable selon les personnes étudiés; p.ex. 33 travaillaient à l'usine depuis moins de 4 ans. Ces différences rendent difficile l'estimation de la durée d'exposition et limitent l'analyse réalisée en vue d'évaluer les effets à court terme, mais des groupes de comparaison auraient pu être constitués à partir d'employés travaillant depuis plus ou moins longtemps. En outre, les sujets travaillaient à différents endroits dans l'usine, et à moins de supposer que l'exposition est semblable à différents endroits, il aurait été préférable d'effectuer une analyse séparée pour chaque endroit. Ceci n'a pu être réalisé en raison du petit nombre d'employés.

Andreasik et al. (1979) ont étudié l'état de santé de 15 personnes affectées à l'emballage de 2,4-D sodique en poudre dans une usine de Pologne. Les seules données quantitatives obtenues concernaient l'âge des employés, qui variait de 31 à 58 ans, leur durée d'exposition, qui était comprise entre 13 et 29 mois, et la concentration dans l'urine du 2,4-D et du 2,4-D sodique en poudre, qui allait de l'état de traces à 40 $mg.d^{-1}$. Un tel rapport ne peut servir qu'à décrire les effets à court terme, car il ne donne aucune estimation numérique des risques ou des effets, ne comporte aucun groupe témoin et ne renferme aucune évaluation des facteurs qui rendent la situation

plus complexe. Les employés souffraient, signale-t-on, de troubles du système nerveux, de troubles respiratoires et de troubles partiels du système endrocrinien, et présentaient de nombreux symptômes viscéraux. Vu les résultats de cette étude, la préparation en poudre de 2,4-D a été remplacée par une préparation liquide moins toxique.

5.1.2 ÉTUDES DE GROUPES

Aucune étude de groupe établissant des prévisions n'a été effectuée pour le 2,4-D. Cependent, deux études (Axelson et Sundell 1974; Axelson et al. 1980) pourraient constituer des exemples de prévisions à partir de données antérieures: les sujets étaient des employés des chemins de fer suédois qui se sont occupés de pulvérisations d'herbicides pendant au moins 35 jours entre 1952 et 1972. On a comparé la mortalité totale et le nombre de décès par cancers chez ce groupe d'employés et chez un groupe de sujets appartenant à la population suédoise en général, qui avaient été appariés selon l'âge et le sexe. De nombreux experts affirmeraient que le grand public ne constitue pas un groupe témoin approprié et que l'étude doit être considérée davantage comme une étude de mortalité descriptive.

Axelson et Sundell (1974) ont identifié les employés qui avaient travaillé avec des herbicides pendant au moins 45 jours. Ces personnes ont été reparties en trois groupes selon le produit auquel elles avaient été exposées, soit amitrol et mélanges, acides phénoxy et mélanges et autres herbicides et mélanges. Ainsi, on a utilisé des groupes qui se chevauchent. Le nombre d'années-personnes a été calculé pour chaque groupe, mais comme les groupes ne s'excluaient pas mutuellement, il se peut qu'une personne ait été classée dans plus d'un groupe. La période examinée dans le calcul des années-personnes étudiées commençait après l'accumulation de 45 jours d'exposition et se terminait au moment du décès ou à la fin de l'étude. Comme la plupart des travailleurs n'utilisaient que périodiquement des herbicides, il fallait parfois plusieurs années pour accumuler 45 jours d'exposition. Le nombre total d'années-personnes a été ensuite multiplié par le taux de mortalité spécifique à l'âge pour le grand public, en vue de déterminer le nombre prévu de décès. Cette méthode pouvait donner un nombre de décès prévu beaucoup trop élevé, en raison d'un mauvais calcul des années-personnes. On n'a constaté aucun accroissement de l'incidence tumorale ou de la mortalité, même si les mauvais calculs ci-dessus rendent les résultats "douteux".

Axelson et al. (1980) ont réexaminé l'expérience effectuée sur les employés des chemins de fer suédois. Les mêmes 348 employés ont été suivis de 1952 à 1978. La période examinée commençait à partir du début de l'emploi et non après l'accumulation de 45 jours d'exposition, comme dans le rapport précédent. Les travailleurs étaient divisés en trois groupes distincts selon le produit auquel ils avaient été exposés: 1) acides phénoxy seulement, 2) amitrol seulement, ou 3) acides phénoxy et

amitrol. Ils ont calculé le nombre d'années-personnes pour chaque groupe, et le nombre observé de décès et décès par cancer a été comparé avec le nombre prévu d'après les taux de mortalité spécifiques à la cause et à l'âge et d'après les taux de mortalité par cancer dans le grand public. Ils ont constaté 45 décès par cancer chez les travailleurs tandis que le nombre prévu était de 49 (Tableau 5-1). Les auteurs ont attribué ce résultat à "la bonne santé" des employés. Cependant, le nombre observé de décès par tumeur était supérieur au nombre prévu et a été confirmé après une nouvelle analyse pour une période de latence de 10 ans. Le groupe exposé à l'amitrol seulement présentait un nombre légèrement plus élevé de décès par cancer du poumon (non statistiquement significatif) et le groupe exposé à des acides phénoxy uniquement présentait un nombre légèrement plus élevé de décès par cancer de l'estomac (statistiquement significatif à $P<0,05$). De tels résultats pourraient indiquer l'existence d'une voie différente d'exposition: l'ingestion dans le cas des acides phénoxy et l'inhalation dans le cas de l'amitrol. D'autre part, des produits chimiques différents peuvent toucher des organes différents. Les auteurs n'ont pas indiqué si leur étude tenait compte du fait que certaines personnes étaient des fumeurs, ce qui peut modifier les résultats. Ceci est particulièrement important dans le cas de l'amitrol, car on sait pertinemment que le cancer du poumon est fortement associé à l'usage du tabac. En outre, il devient de plus en plus évident que la cigarette augmente les effets pathogènes des produits chimiques sur les voies respiratoires.

Rien n'indique qu'il y avait synergie entre l'amitrol et les acides phénoxy. Même si une telle synergie est concevable, il est possible que ces deux produits soient indépendamment cancérogènes ou qu'ils possèdent un véhicule commun. Il se peut également que des produits de contamination soient responsables des effets cancérogènes.

Une étude de groupes réalisée par Barthel (1976) a révélé qu'une exposition professionnelle à des pesticides était reliée à un risque accru de cancer du poumon. Une étude ultérieure (Barthel 1981) a porté sur 1658 travailleurs agricoles de la République démocratique allemande (RDA) qui avaient manipulé divers produits chimiques pendant au moins cinq ans entre 1948 et 1972. Selon les estimations, ce groupe constituait environ 70% de toutes les personnes travaillant avec des pesticides en RDA à partir de cette période. Les causes de décès et les diagnostics de cancer provenaient de certificats de décès et du centre de référence sur les tumeurs. Les prévisions sur le nombre de tumeurs ont été établies pour des catégories d'âge divisées en tranches de cinq ans, basées sur les taux publiés spécifiques à l'âge et au sexe pour l'année 1973. Sur 169 tumeurs, 59 étaient des épithélioma bronchiaux (tumeurs de la trachée, des bronches et du poumon). On a calculé un

Tableau 5-1. Examen des études épidémiologiques sur le 2,4-D.

Références	Type d'étude	Description	Nombre de sujets	Témoins	Exposition	Principaux résultats
Poland et al. 1971	Description	Étude de santé	73	0	Mélange 2,4-D, 2,4,5-T et précurseurs	Grave acné chlorique chez 18%, acné chlorique minime chez 35/73; acné chlorique active liée à la présence de cicatrices, d'une hyperpigmentation, d'hirsutisme et d'irritation oculaire Acné chlorique active non liée à la durée de l'emploi; acné chlorique active pas plus fréquente chez les personnes ayant des antécédents d'acné juvénile. 15/73 avaient des antécédents d'irritation oculaire, 3/73 présentaient une injection conjonctivale, 31,5% présentaient une hyperémie des muqueuses nasales, 10,9% présentaient une inflammation des muqueuses buccales. 30 présentaient une hyperpigmentation, 16 un hirsutisme Excrétion accrue de porphyrines chez les personnes responsables de l'entretien. 20/73 présentaient les symptômes manifestes d'une obstruction chronique des voies pulmonaires mais tous étaient des fumeurs (bronchite, asthme). 10 sujets présentaient des anomalies mineures de la fonction hépatique dont 2 étaient liés à l'alcool 30% des employés se sont plaints de troubles gastrointestinaux Aucune anomalie neurologique importante décelée 10,3% des employés présentaient un résultat anormal au test de tolérance au glucose
Axelson et al. 1980	Prévision à partir de données antérieures	Mise à jour portant sur des travailleurs des chemins de fer suédois	348 (5541 années-personne)		3 groupes: 1. amitrol 2. acides phénoxy (PHA) 3. amitrol et PHA	Toutes les groupes Décès observés = 45 Décès prévus = 49 Tumeurs observées = 17 Tumeurs prévues = 11,85 Période de latence de 10 années Décès Groupe — Obs — Prév Groupe de l'amitrol cancer du poumon — 1 — 0,38 Acide phénoxy (PHA) cancer de l'estomac — 2 — 0,33 Amitrol et PHA toutes les tumeurs — 6 — 1,78
Riihimaki et al. 1982	Prévisions à partir de données antérieures	Personnes chargées de pulvériser des herbicides comparées au grand public	1971 (16 694 années-personnes)	Grand public	2,4-D et 2,4,5-T	Décès Cause de la mort — (10 a)[a] Obs — Prév — (15 a)[a] Obs — Exp Toutes les causes — 88 — 118,6 — 35 — 53,6 Tous les cancers — 20 — 24,3 — 5 — 11,3 Cancer du poumon — 12 — 11,1 — 4 — 4,7
Hardell et Sandstrom 1979	Étude de cas	Patients atteints d'un sarcome des tissus mous par rapport aux témoins	52	208 cas appariés selon l'âge, le sexe et la résidence	PHA et chlorophénols	Rapport de risque pour les sarcomes des tissus mous après exposition au PHA ou à des chlorophénols = 6,2 Rapport de risque pour le PHA seul = 5,3 (2,4 - 11,5) 51% des cas étaient des fumeurs, 48% des témoins étaient des fumeurs

Tableau 5-1. (SUITE)

Références	Type d'étude	Description	Nombre de subjets	Témoins	Exposition	Principaux résultats
Eriksson et al. 1981	Comparaison des cas et des témoins	Patients atteints d'un sarcome des tissus mous par rapport aux témoins	110	220	PHA et chlorophénols	Exposition aux acides phénoxy et aux chlorophénols chez 23% des cas et 6% des témoins Rapport de risque de 5,1 (2,5 - 10,4) pour les sarcomes des tissus mous après exposition aux produits Acides phénoxy seuls: rapport de risque = 6,8 (2,6 - 17,3) Acides phénoxy ne renfermant pas du 2,4,5-T; rapport de risque = 4,2 (1,3 - 14,5)[β]
Hardell et al. 1981	Comparaison des cas et des témoins	Patients atteints de lymphomes malins par rapport aux témoins	169	338	PHA et chlorophénols	Exposition à des acides phénoxy ou à des chlorophénols dans 36% des cas et 10% des témoins Risque relatif de lymphome malin à la suite d'une exposition à ces produits 6,0 (3,7 - 9,7) Exposition aux acides phénoxy seuls: rapport de risque = 4,8 (2,9 - 8,1) Exposition à des acides phénoxy <90 jours Rapport de risque = 4,3 Exposition à des acides phénoxy >90 jours Rapport de risque = 7,0 Exposition à des acides phénoxy + solvants organiques: rapport de risque = 11,2 (3,2 - 39,7) Exposition à des acides phénoxy + chlorophénols: rapport de risque = 8,4 (4,2 - 16,9)
Hardell et al. 1982	Comparaison des cas et des témoins	Patients atteints d'un cancer des voies rhinopharyngiennes ou d'un cancer de la cavité nasale par rapport aux témoins	71	541	PHA et chlorophénols	Exposition aux acides phénoxy: rapport de risque = 2,1 (non significant à $P < 0,001$) Exposition aux chlorophénols: rapport de risque = 6,7
Cantor 1982	Comparaison des cas et des témoins	Fréquence chez le travailleurs agricole de décès non lié à la maladie de Hodgkin, par rapport à la fréquence chez les témoins	774	1961	Produits chimiques agricoles; y compris les herbicides phénoxy	Les fermiers comptent parmi les cas les plus courants; rapport de risque = 1,2 (0,98 - 1,51) Rapport de risque de contracter un réticulosarcome chez les fermiers d'âge <65 = 2,7 (1,54 - 4,5) Le rapport de risque pour les décès non liés à la maladie de Hodgkin est passé, au cours de la période de 9 ans, de 1,2 à 2,7 Risque plus élevé de réticulosarcomes dans les comtés: a) où l'activité agricole est importante: rapport de risque = 3,2 (1,17 - 8,5) b) où des parcelles de petites céréales et de grands terrains sont traités avec des insecticides, rapport de risque = 6,6 (2,8 - 16,6) c) où l'on cultive du blé en moyenne: rapport de risque 4,4 (1,83 - 10,6)

[α] Période de latence.

[β] Calculé d'après Coggon et Acheson (1982).

rapport de mortalité normalisé (RMN)[a] pour des groupes spécifiques à l'âge de 1970 à 1978, et on a obtenu un accroissement moyen de 2,1 du risque de contracter le cancer du poumon. Comme dans le cas de l'étude précédente, on aurait amélioré cette analyse en utilisant des années-personnes d'observation, car on ignore si toutes les personnes ont été observées de 1970 à 1978. En outre, le nombre prévu pour l'analyse du RMN a été calculé pour seulement huit années et non neuf (1970-78); c'est pourquoi le RMN a une valeur anormalement élevée.

On a estimé le statut de fumeur des travailleurs en comparant les habitudes de fumer d'un échantillon de travailleurs et d'un échantillon "aléatoire" d'hommes pris dans le grand public qui avaient subi une radiographie pulmonaire. L'usage du tabac ne pouvait expliquer les cas de cancer. Cependant, comme les travailleurs avaient été exposés à une grande diversité de produits chimiques, il est impossible de connaître quels sont les effets imputables uniquement aux préparations de 2,4-D; c'est pourquoi nous n'inclurons pas cette étude dans notre analyse. Si seulement quelques produits chimiques avaient été communs à ce groupe hétérogène de produits industriels, il aurait été beaucoup plus facile de se concentrer sur l'agent vraisemblablement responsable de ces effets.

Le rapport de Morgan et al. (1980) illustre un autre exemple des problèmes rencontrés dans une vaste étude de groupes. L'étude visait à examiner l'état de santé de 3669 volontaires de 1971 à 1973, dont 2620 avaient été exposés professionnellement à des pesticides. On ne peut tirer que très peu de conclusions de cette étude, en raison de la difficulté à définir l'exposition et de l'utilisation de témoins non appariés et surtout parce que 75% seulement des sujets recrutés initialement ont été suivis par la suite.

Riihimaki et al. (1982) ont publié un premier rapport sur une étude actuellement en cours qui porte sur un groupe de personnes pulvérisant des herbicides (N = 1971). Dans la plupart des cas, l'exposition était de courte durée, peu documentée et très récente. Pour tous les types de cancer et les mortalités examinés, en utilisant des périodes de latence de dix et quinze ans, le nombre de cas observés était inférieur au nombre prévu pour toutes les causes. Comme les antécédents d'une exposition antérieure sont imprécis, les auteurs soulignent qu'il faut interpréter prudemment les résultats. Plus récemment, Riihimaki et al. (1983) ont publié un rapport supplémentaire faisant état de données sur la morbidité par cancer. Si on examine la

---

[a] Le rapport de mortalité normalisé est le rapport du nombre de cas de maladie, de décès, etc. observé dans la population étudiée au nombre de cas prévu. On calcule le nombre de cas prévu en multipliant la fréquence de la maladie, le nombre de décès, etc. dans une population normale ou témoin par le nombre de personnes ou de personnes-années dans la population étudiée.

morbidité par cancer de 1972 à 1978, en tenant compte d'une période de latence de dix ans, on ne constate aucune différence significative entre le nombre de cancers observés et le nombre prévu. Il faut souligner que toutes les restrictions formulées par Riihimaki et al. (1982) s'appliquent également à ce rapport.

5.1.3 ÉTUDES ASSOCIANT DES CAS ET DES TÉMOINS

Une série de trois études associant des cas et des témoins a été réalisée par Hardell et ses collaborateurs en Suède. Hardell et Sandstrom (1979) ont étudié 52 patients mâles venant du nord de la Suède qui avaient été admis à l'hôpital d'Umea à la suite d'un diagnostic de sarcome des tissus mous (une maladie relativement rare). Pour chacun des 21 cas vivants, on a choisi quatre témoins dans le registre national de la population et on les a appariés selon le sexe, l'âge et le lieu de résidence. Pour les 31 cas de décès, on a choisi des témoins dans le registre national des décès et on les a appariés selon le sexe, l'âge, la date du décès et le lieu de résidence. On a vérifié les conditions de travail actuelles ou antérieures des témoins. On a évalué l'exposition à des acides phénoxy ou à des chlorophénols au moyen de questionnaires que devaient remplir les cas vivants et les témoins ainsi que les parents des cas décédés. Les questions concernaient le travail antérieur ou actuel ainsi que les éventuelles expositions à des produits chimiques. En outre, on a obtenu des données à l'appui en contactant les employeurs pour leur demander de vérifier l'utilisation de produits chimiques particuliers. Les résultats statistiquement significatifs sont présentés au Tableau 5-1. Le rapport de risque (RR) pour un sarcome des tissus mous à la suite d'une exposition à des acides phénoxy était de 5,3 (2,4-11,5; intervalle de confiance de 95%).

Eriksson et al. (1981) ont étudié la relation entre le sarcome des tissus mous et l'exposition à des acides phénoxy ou à des chlorophénols dans le cas de patients demeurant dans le sud de la Suède. Ils ont associé 110 cas et 20 témoins selon l'âge, l'année du décès et le lieu de résidence. Les résultats étaient comparables à ceux de la première étude. Une étude séparée a été effectuée avec des acides phénoxy de type autre que le 2,4,5-T (p.ex. 2,4-D, acide 4-chcro-2-méthyl-phénoxyacétique (MCPA), mécoprop et dichlorprop). On a constaté qu'il y avait un risque important de contracter un sarcome des tissus mous à la suite d'une exposition à ces acides phénoxy; le rapport de risque était de 4,2 (l'intervalle de confiance de 95% calculé par Coggon et Acheson (1982) était de 1,2-14,9).

Hardell et al. (1981) ont étudié la relation entre un cancer différent, le lymphome malin, et une exposition précédente à des acides phénoxy ou à des chlorophénols. Il y avait 169 cas et 338 témoins appariés. Comme dans le cas des études précédentes, on a constaté qu'il y avait un risque élevé de lymphome malin après exposition à ces produits chimiques, le rapport de risque étant de 4,8 (l'intervalle de confiance à 95% était de 2,8-8,1). Les auteurs ont conclu que

l'exposition à des acides phénoxy ou à des chlorophénols, ainsi qu'à des solvants organiques entraînait un risque de contracter un sarcome des tissus mous et un lymphome malin, et que ce risque était relié non seulement au 2,4,5-T mais également à d'autres acides phénoxy.

La principale critique que certains apportent aux études associant des cas et des témoins qui ont été effectuées en Suède vise l'analyse statistique. Les sujets témoins ont été choisis individuellement pour correspondre à un cas. Le rapport de probabilité RP (rapport de la probabilité de contracter la maladie chez les sujets exposés et chez les sujets non exposés) a été calculé initialement d'après l'échantillon apparié; ce rapport a ensuite été calculé comme si les témoins avaient été choisis en tant que groupe plutôt qu'individuellement, c'est-à-dire "non appariés". Cependant, ceci pourrait en fait sous-estimer la signification statistique, car l'analyse des sujets non appariés donne un rapport RP inférieur. Il est également très important de remarquer la similitude de l'importance de l'effet (RR = 5,3, 4,8, 4,2) constaté dans ces études, ce qui augmente notablement notre confiance dans les résultats.

Les mêmes auteurs (Hardell 1981; Hardell et al. 1982) ont effectué deux études récentes qui confirment la validité de leurs premiers résultats. Hardell (1981) a utilisé la même méthodologie cas-témoins et n'a trouvé aucune relation entre l'exposition à des acides phénoxy ou à des chlorophénols et le cancer du côlon, des voies nasales ou du rhinopharynx. Ce résultat "négatif" tend à éliminer la possibilité d'une erreur systématique concernant la vérification de l'exposition ou du métier dans les trois premières études.

Hardell et al. (1982) n'ont trouvé aucune relation entre le cancer du rhinopharynx et l'exposition à des acides phénoxy (voir Tableau 5-1). Ils ont utilisé une méthodologie associant des cas et des témoins, mais ils ont employé les données obtenues avec des témoins lors d'études précédentes. On peut critiquer le fait que les auteurs n'aient pas utilisé des témoins "récemment choisis". Cependant, ces auteurs ont constaté que les témoins étaient semblables aux cas en termes du lieu de résidence; ils ont alors divisé leur analyse selon l'âge et l'état vital en déterminant le rapport RP. En outre, il est peu vraisemblable qu'une erreur systématique se soit glissée lors de l'obtention des données sur l'exposition des cas, car la vérification de l'exposition a été réalisée en même temps que l'étude sur le cancer du côlon, et les chercheurs ignoraient quels étaient les cas de cancer et quels étaient les témoins. Ainsi, on n'a pas trouvé de relation entre les acides phénoxy et le cancer pour tous les types d'études cancérologiques.

Les travaux de Hardell ne sont pas acceptés par tous les scientifiques, et ses travaux ont été très critiqués quant à la conception de l'étude (c.-à-d. questionner les parents pour obtenir des données sur l'exposition), quant à l'interprétation (Lamm 1982) et quant

à l'identification des maladies (Rawls 1983). Certaines maladies comme le sarcome des tissus mous sont un type rare de cancer, et comme la plupart des pathologistes possèdent une expérience très limitée pour ce qui est de les identifier, les rapports médicaux peuvent être inexacts (Rawls 1983). Le concours de pathologistes qualifiés en épidémiologie pourrait grandement améliorer la fiabilité des diagnostics (Campbell 1983).

Une autre étude associant des cas et des témoins et portant sur le sarcome des tissus mous a été réalisée en Nouvelle-Zélande par Smith et al. (1983). L'évaluation de ces cancéreux et de leur exposition à des herbicides phénoxy a donné un risque relatif de 1,7 pour les patients ayant subi une exposition d'au moins une journée (mais non au cours des cinq dernières années avant le diagnostic) à des herbicides phénoxy. Même si ce risque n'est pas statistiquement significatif et qu'il est bien plus faible que le risque relatif trouvé dans les études effectuées en Suède, la tendance est la même. Il est troublant de constater qu'aucun cas n'a été décelé chez les personnes pulvérisant le pesticide, qui constituent vraisemblablement le groupe le plus exposé. Il s'agit cependant d'une preuve négative indirecte, et on ignore quel poids il faut lui accorder. On ne peut qu'accorder une confiance limitée à ces résultats, car l'exposition était mal définie et brève. Les rapports précisaient uniquement que la durée de l'exposition était comprise entre un et cinq jours, et n'indiquaient pas toujours à quel produit chimique était exposé le travailleur.

Cantor (1982) a fait état d'une étude de mortalité portant sur des cas et des témoins, où on avait utilisé les listes de décès des résidents mâles de l'état du Wisconsin (E.-U.) pour les années 1968-76. Il y avait 774 cas de décès par lymphome non hodgkinien (LNH) et 1651 témoins appariés. Les données sur la profession ont été obtenues à partir du certificat de décès; le terme "fermier" englobait les propriétaires de terres agricoles, les locataires et les contremaîtres. Les travailleurs agricoles étaient exclus du groupe d'exposition et classés comme personnes non exposées, car on a montré (Milham 1976) que dans leur cas le type de mortalité était différent de celui des autres groupes de fermiers. On ignore si ce fait peut avoir modifié les résultats ou introduit une erreur systématique dans l'étude. Les autres indices concernant l'intensité de l'exposition ont été calculés d'après les statistiques de la région sur les activités agricoles. Les résultats (Tableau 5-1) révèlent que l'activité agricole était plus fréquente chez les cas que chez les témoins: rapport de probabilité (RP) = 1,2. Les décès par lymphome non hodgkinien se produisant avant l'âge de 65 ans (rapport de probabilité = 1,7) et parmi ceux-ci, les décès par réticulosarcome (rapport de probabilité = 2,7) étaient plus fréquents chez les fermiers que chez les témoins. La situation était différente dans le cas des fermiers de plus de 65 ans. L'importance de cette relation augmentait après la période de trois ans de l'étude pour les trois types cellulaires de lymphome non hodgkinien examinés. Les rapports de probabilité (RP) pour tous les lymphomes non hodgkiniens sont passés de 1,2 (1960-70) à 1,7 (1971-73), puis à 2,1 (1974-76). On

a utilisé les classifications de comté des types d'activités agricoles et des autres caractéristiques agricoles pour calculer les indices régionaux de l'importance de l'exposition. Les associations trouvées étaient limitées aux réticulosarcomes (âge < 65) avec des rapports de probabilité (RP) compris entre 1,7 et 6,6 pour l'utilisation de pesticides et pour la culture des petites céréales ou de blé.

On ne sait pas précisément quels sont les pesticides utilisés au Wisconsin, mais les acides phénoxy chlorés sont largement utilisés aux E.-U. comme herbicide sur le maïs et le blé (US Department of Agriculture 1968). Cantor (1982) souligne que la tendance des fermiers à contracter un réticulosarcome et un lymphosarcome au cours de 1968-1976 laisse supposer une relation avec des expositions qui auraient commencé 20 ans auparavant. Il pourrait s'agir d'herbicides phénoxy, comme de nombreux autres produits chimiques agricoles (c.-à-d. dieldrine, DDT, aldrine, chlordane, etc.), car ces produits ont été lancés sur le marché en grande quantité à la fin des années 1940 et au début des années 1950.

Ces types d'études basés sur des rapports statistiques réguliers de l'état civil et qui utilisent pour les groupes témoins des données tirées de régions géographiques relativement importantes, manquent de précision, notamment pour évaluer l'exposition. Par exemple, les données sur l'emploi mentionnées dans le certificat de décès ne reflètent souvent que le dernier emploi connu et donnent parfois des indications trop vagues pour être interprétées, p.ex., à la retraite, fonctionnaire, et ouvrier. En outre, les indications de l'exposition calculées d'après les statistiques de la région ne donnent qu'une indication indirecte du type d'exposition subie par les individus. On peut donc à coup sûr conclure uniquement que les résultats appuient généralement l'hypothèse d'une relation entre le réticulosarcome contracté par des hommes âgés de moins de 65 ans et l'utilisation d'insecticides et de pesticides.

5.1.4 BRÈVES COMMUNICATIONS

5.1.4.1 Effets cancérogènes

Un examen des rapports établissant la relation entre les herbicides phénoxy et le cancer chez l'homme (Coggon et Acheson 1982) a inspiré un éditorial du Lancet ainsi que plusieurs lettres émanant de scientifiques concernés ou intéressés.

L'éditorial (Lancet 1982) examine la preuve relative à l'apparition de sarcomes des tissus mous et fait ressortir les difficultés inhérentes à l'interprétation d'études rétrospectives. Il mentionne des solutions visant à mieux estimer l'exposition en mesurant différents paramètres de la charge corporelle (plasma, urine, etc.). L'article affirme également qu'une meilleurs description des

caractéristiques histologiques et cliniques du type particulièrement rare de tumeur concernée (sarcome des tissus mous) peut révéler des caractéristiques plus fortes en termes de distribution selon l'âge, de sites anatomiques et de caractéristiques cliniques, ce qui à son tour peut renforcer la relation étiologique.

En réponse à cet éditorial, Hay (1982) a fait état des propriétés mutagènes des isomères de la dioxine, y compris ceux trouvés dans les préparations de 2,4-D ainsi que des types morphologiques relativement divers de cancer qui ont été induits au cours d'expériences sur des animaux. Il insiste sur la nécessité d'examiner minutieusement le lien entre le 2,4,5-T et le cancer des tissus mous et d'étudier également d'autres herbicides chlorés.

Milham (1982) conteste la relation entre les herbicides phénoxy et le cancer examinée dans Coggon et Acheson (1982). Il fait état d'une mise à jour concernant une étude de mortalité professionnelle effectuée dans l'Etat de Washington. La mortalité par sarcome des tissus mous, maladie de Hodgkin, lymphosarcome et autres lymphomes est comparée pour divers emplois à l'exposition à des herbicides phénoxy et à des chlorophénols. L'auteur a trouvé un nombre significatif de sarcomes des tissus mous et de maladies de Hodgkin en excès chez des fermiers et des employés d'une usine de papier, respectivement. Les auteurs soulignent également que ces deux emplois ne figurent pas parmi les 15 professions présentant les taux de mortalité proportionnels les plus élevés (TMP)[α] par sarcome des tissus mous dans l'Etat.

Sarma et Jacobs (1982) ont fait état de trois cas de sarcome des tissus mous chez des anciens combattants du Vietnam qui avaient été exposés à l'Agent orange (mélange 50:50 de 2,4,5-T et de 2,4-D) et à d'autres défoliants. En se basant sur la rareté du sarcome des tissus mous et sur une prévalence possible de ces néoplasmes chez les anciens combattants du Vietnam, Sarma et Jacobs (1982) se sont demandés si les défoliants, un autre facteur environnemental ou peut-être un mélange de facteurs étaient à l'origine de cette relation.

5.1.4.2 Effets sur la reproduction

Comme il existe actuellement très peu d'études épidémiologiques examinant les effets du 2,4-D sur la reproduction, la plupart de nos données proviennent de rapports sur les anomalies congénitales qui peuvent être associées à l'Agent Orange ou à d'autres herbicides.

[α] Le taux de mortalité proportionnel est le nombre de décès dûs à une maladie particulière divisé par le nombre total de décès au cours d'une période donnée.

En Australie (Anon 1978; Lee 1978), en Nouvelle-Zélande (N.Z. Department of Health 1977) et en Orégon (É.-U.) (Hatch et Kline 1981), on a supposé que plusieurs groupes d'anomalies congénitales étaient reliés à des herbicides phénoxy. Dans tous les cas, les enquêtes officielles n'ont montré aucune preuve définitive établissant une relation entre des malformations chez les nourissons et l'utilisation d'herbicides. Il est toutefois extrêmement difficile d'étudier un ensemble relativement restreint d'effets néfastes sur la reproduction. En premier lieu il faut montrer qu'un ensemble d'effets inhabituels s'est en fait manifesté et il faut alors tenir compte de la multitude de variables complexes qui peuvent influer sur l'incidence de ces effets. Ces variables peuvent inclure des facteurs génétiques, des données démographiques (âge, ordre de naissance), les habitudes de vie (fumer, boire et absorber des drogues) et même l'utilisation de médicaments à des fins thérapeutiques. Malgré ces difficultés, la communauté scientifique devrait prendre au sérieux l'existence de preuves anecdotiques répétées car elles indiquent le besoin d'une surveillance accrue.

Récemment, Hall et Selinger (1980; 1981) ont examiné des rapports établis en Australie. Selon ces auteurs il existe une augmentation bien définie de la mortalité par anomalies congénitales au cours de la période allant de 1960 à 1977 dans le district Yarram de l'état de Victoria, par rapport à l'état considéré dans sa totalité. Même si cette augmentation concorde, semble-t-il, avec l'introduction de l'Agent Orange en Australie et avec son utilisation dans ce district, les auteurs affirment qu'il n'existe aucune preuve manifeste reliant cette tendance avec l'utilisation d'herbicides. Il faut également remarquer que l'augmentation la plus importante (entre 1975 et 1977) n'est basée que sur quatre décès signalés à la suite d'anomalies congénitales.

En raison des préoccupations suscitées par l'utilisation de l'Agent Orange au Camp de Gagetown au Nouveau-Brunswick en 1966 et en 1967, on a étudié les statistiques de l'état civil et les données sur la morbidité en milieu hospitalier dans le comté de Sudbury (N.-B.) (Wigle et Mao 1981). Même si l'étude n'a montré aucune augmentation importante de troubles congénitaux, l'absence de données sur l'exposition ne permet pas de tirer des conclusions sur les effets (ou à l'absence d'effet) dûs à l'utilisation de défoliants.

Les effets de l'utilisation de l'Agent Orange au Vietnam depuis le milieu jusqu'à la fin des années 1960 a été le sujet d'une conférence internationale qui s'est tenue au Vietnam en janvier 1983 (SIPRI 1983). On ne dispose d'aucun rapport complet, mais des groupes de travail ont indiqué que des études rétrospectives étaient actuellement en cours pour déterminer si les effets sur la reproduction indiqués étaient bien réels.

Un rapport sur les effets mutagènes possibles de l'Agent Orange a été rédigé à la suite d'une étude sur des anomalies

chromosomiques effectuée à Chicago (Illinois) (Rao et al. 1980); il a révélé un accroissement statistiquement significatif des cassures au niveau des chromosomes chez les hommes exposés. Parmi dix familles étudiées, huit avaient un ou plusieurs enfants présentant des anomalies congénitales. Les antécédents d'exposition n'ont pas été mentionnés. Seul le résumé de cette étude a été divulgué, et c'est pourquoi on n'a pas effectué d'études plus poussées. Linnainmaa (1983) a étudié le pouvoir mutagène en examinant l'induction des échanges entre les chromatides soeurs dans les lymphocytes périphériques chez des travailleurs forestiers pulvérisant du 2,4-D et du MCPA en Finlande. Il n'a constaté aucun effet pour des concentrations urinaires atteignant 10,02 $\mu g.mL^{-1}$ de 2,4-D et de 1,14 $\mu g.mL^{-1}$ de MCPA. Cependant, Korte et Jalal (1982) ont trouvé un accroissement significatif du taux d'échange entre les chromatides soeurs de lymphocytes humains traités in vitro avec une concentration au moins égale à 10 $\mu g.mL^{-1}$.

5.2 ÉTABLISSEMENT DE RELATIONS DE CAUSE À EFFET

Les scientifiques et le grand public veulent savoir si un produit chimique ou une substance donnée est à l'origine de certains effets délétères comme le cancer. Toutefois, il est extrêmement difficile de confirmer une relation de cause à effet entre un produit chimique donné et une maladie donnée. Les méthodologies épidémiologiques existantes ne permettent pas de prouver de façon certaine une telle relation. Il faut plutôt considérer toutes les preuves en perspective avant d'émettre un jugement.

En épidémiologie, la plupart des associations faussement positives ou faussement négatives découlent d'études mal conçues ou mal réalisées; ainsi il faut d'abord s'assurer que la méthode utilisée convient bien.

La signification statistique est le seul élément intervenant dans l'évaluation du rapport de cause à effet; même si la relation observée n'atteint pas un niveau acceptable de signification statistique, il faut noter les tendances (Cole 1979). Ces tendances peuvent en tout dernier ressort indiquer quelle direction donner aux études ultérieures.

Si la relation prouvée se révèle être "vraie", il faut alors décider avec un degré raisonnable de confiance si l'association indique ou non une relation de cause à effet. En l'absence de confirmation par des études expérimentales effectuées sur une population humaine, ce qui est généralement une méthode inacceptable, il est impossible de déterminer si une relation donnée est véritablement une relation de cause à effet.

5.2.1 CRITÈRES DE HILL SERVANT À ÉTABLIR DES RELATIONS DE CAUSE À EFFET

Hill (1965) a formulé initialement un certain nombre de directives qui, grâce aux contributions d'autres chercheurs, sont utilisées couramment. Pour se faire un bon jugement, il n'est pas nécessaire que toutes les conditions soient remplies, mais plus elles sont nombreuses, plus il est probable qu'il existe une relation de cause à effet.

Il y aurait lieu de tenir compte des critères, mentionnés ci-dessous, pour interpréter les données épidémiologiques provenant d'un certain nombre d'études dans le cas où elles serviraient à établir des normes. Nous avons utilisé ces directives pour analyser les études épidémiologiques concernant les préparations de 2,4-D (Tableau 5-2).

5.2.1.1 Cohérence

Dans les études épidémiologiques où il est souvent impossible de contrôler les variables environnementales, une relation trouvée de façon constante par différents chercheurs et selon différentes méthodes a plus de poids qu'une relation qui diffère d'une étude à l'autre. Les études sur le 2,4-D révèlent une cohérence entre les trois études associant des cas et des témoins effectuées par l'équipe de Hardell (Hardell et Sandstrom 1979; Hardell et al. 1981; Eriksson et al. 1981) en termes des résultats trouvés et de l'importance des rapports de probabilités. Les résultats d'Axelson et al. (1980) le confirment également. En revanche, Riihimaki et al. (1982) n'ont trouvé aucun risque accru à la suite d'une exposition à des herbicides, même si les périodes d'exposition étaient souvent très courtes (minimum de deux semaines).

5.2.1.2 Importance de la relation

Les relations présentant un risque relativement élevé (ou rapport de probabilités), notamment si elles sont de grandeur constante, sont moins susceptibles d'être imputées à des variables complexes. L'importance du rapport de probabilités mentionné précédemment (compris entre 3,1 et 5,1) pour les herbicides phénoxy et les épithélioma indiquent l'existence d'une relation importante.

5.2.1.3 Relation dose-résponse

Même si l'absence d'une relation dose-réponse bien distincte (linéaire ou non) ne peut être interprétée comme une preuve de causalité dans des études sur les populations humaines, la découverte d'une telle relation pourrait plaider fortement en faveur d'une relation de cause à

Tableau 5-2. Directives pour évaluer les relations de cause à effet.

Directives	Études visant à établir le rôle du 2,4-D
1. La relation est-elle cohérente?	Hardell and Sandstrom (1979); Hardell et al. (1981); Eriksson et al. (1981) ont trouvé des rapports de risque semblables à la suite d'études rétrospectives effectuées en Suède. Axelson et al. (1980): résultats significatifs dans les prévisions effectuées à partir de données antérieures en Suède. Riihimaki et al. (1982): aucune relation dans les prévisions effectuées à partir de données antérieures en Finlande.
2. Importance de la relation	Axelson et al. (1980): rapport de risque: cancer de l'estomac et acide phénoxy = 3,1. Hardell and Sandstrom (1979): rapport de risque de contracter un sarcome des tissus mous après exposition à des acides phénoxy = 5,3 (2,4 - 11,5) Eriksson et al. (1981): rapport de risque de contracter un sarcome des tissus mous après exposition à des acides phénoxy = 5,1 (2,5 - 10,4). Hardell et al. (1981): rapport de risque de contracter un lymphome malin après exposition à des acides phénoxy = 4,3.
3. Relation dose-réponse	Hardell et al. (1981): exposition au PHA < 90 jours; rapport de risque = 4,3; exposition au PHA > 90 jours; rapport de risque = 7,0.
4. La relation a-t-elle du sens biologique?	Apparition de tumours liées à la dose, signalée au cours d'études sur des animaux (Hansen et al. 1981).
5. Relation temporelle	L'exposition au 2,4-D s'est produite avant l'apparition d'un épithélioma. La période de latence de 10-20 ans concorde à celle prévue pour l'épithélioma (Hardell 1981).
6. La relation est-elle spécifique?	On suppose que le produit provoque un épithélioma pulmonaire, un lymphome malin, un sarcome des tissus mous et un cancer de l'estomac. Il serait difficile d'expliquer cette différence par un simple mécanisme spécifique, mais elle pourrait s'expliquer par un mécanisme général agissant sur tous les systèmes. Cependant, il n'existe aucune relation avec le cancer du côlon.

effet. Une mauvaise classification et la diversité des mesures peuvent empêcher que l'augmentation de l'exposition s'accompagne d'une augmentation de la réponse. Dans le cas du 2,4-D, seule l'étude de Hardell (1981) indiquait une relation dose-réponse.

5.2.1.4 Plausibilité biologique

La cohérence entre les expériences effectuées sur des animaux et les résultats trouvés chez l'homme constitue un argument manifeste en faveur d'une relation de cause à effet. Même s'il existe peu de rapports faisant état d'une carcinogénèse liée à des herbicides phénoxy, Hansen et al. (1971) ont constaté l'apparition de tumeurs chez les rats traités avec du 2,4-D. Au cours d'une étude de deux ans où les rats ingéraient des doses de 2,4-D atteignant 1250 $mg.kg^{-1}$ de nourriture, ils ont noté un accroissement statistiquement significatif lié à la dose chez les femelles présentant des tumeurs et chez les mâles présentant des tumeurs malignes, avec des doses de 2,4-D de plus en plus élevées. Les types de tumeur présentaient une distribution aléatoire et correspondaient à celles normalement rencontrées chez des rats Osborne-Mendel âgés; ils ne donnaient aucune indication sur les organes cibles, et les taux de mortalité demeuraient inchangés. Il n'est pas dans la portée de la présente étude de décrire les difficultés d'extrapoler à l'homme les résultats des expériences effectuées sur des animaux; cependant, il y a lieu de souligner qu'un produit qui induit un cancer chez une certaine espèce ne l'induit pas nécessairement chez l'homme.

Une relation plausible doit pouvoir s'expliquer par un mécanisme biologique (physiopathogénétique). Comme dans le cas des études épidémiologiques, Hansen et al. (1971) n'ont trouvé aucun site cible spécifique commun quoique ce résultat concorderait avec le rôle de promoteur du 2,4-D plutôt qu'avec un rôle d'agent cancérogène primaire. La plus grande limitation réside ici dans l'insuffisance de nos connaissances. Il faudrait également tenir compte des concepts cliniques et toxicologiques qui s'élaborent actuellement.

Un autre point important est la présence de dioxines et autres polluants dans les préparations de 2,4-D. Même si l'isomère de la dioxine le plus toxique connu, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, n'est pas présent dans le 2,4-D, on y trouve d'autres isomères (voir Chapitre 2.0). Comme tous les isomères de la dioxine ayant fait l'objet d'une étude appropriée se sont révélés cancérogènes, il est plausible que les dioxines contaminant le 2,4-D soient à l'origine des effets cancérogènes "supposés" de ce dernier.

5.2.1.5 Relation temporelle

Les études portant sur la 2,4-D révèlent presqu'indubitablement, semble-t-il, qu'une exposition à précédé l'induction d'un

cancer. La longue période de latence montrée dans l'étude de Hardell (1981) est un point particulièrement important.

5.2.1.6 Spécificité

Le résultat voulant que la relation entre les acides phénoxy et les épithéliomas mette en jeu différents types d'épithéliomas va à l'encontre d'une spécificité des effets imputables à un mécanique unique, même s'il peut y avoir un mécanisme général agissant sur tout le système. Les acides phénoxy sont peut-être en fait des cancérogènes secondaires qui agissent en empêchant le fonctionnement des systèmes immuns ou des oxydases à fonctions multiples (OFM). Cependant, la relation ne peut s'appliquer aux épithéliomas du côlon ni aux épithéliomas des voies nasales ou du rhinopharynx.

Quant à la spécificité de la cause, l'une des caractéristiques les plus frappantes de cette analyse est que, dans toutes les études, les sujets étudiés ont été exposés à plus d'un produit chimique et en particulier à plus d'un acide phénoxy. Bon nombre ont été exposés au 2,4,5-T vraisemblablement contaminé par la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine. Il a été impossible d'étudier séparément les effets du 2,4-D seul. Même si l'on pouvait limiter les études à l'examen du rôle du 2,4-D seul, il faudrait tenir compte des variations intervenant dans les préparations. Il existe une multitude de préparations du 2,4-D et chacune peut avoir des concentrations et des mélanges différents de dioxines et de contaminants. On ne peut tirer des conclusions que pour une seule préparation étudiée. C'est pourquoi, les résultats de tous les études peuvent encore être interprétés de plusieurs manières, par exemple les cancers pourraient être imputés à des facteurs différents du 2,4-D ou dont les effets s'ajoutent à ceux du 2,4-D.

5.3 PROPOSITION POUR DES ÉTUDES ULTÉRIEURES

Les études ultérieures devraient se concentrer, dans la mesure du possible, sur des expositions différentes à un produit chimique. En outre, le chercheur devrait tenir compte du rôle d'autres constituants de la préparations comme des solvants, des émulsifiants et des contaminants du produit actif qui peuvent s'avérer également cancérogènes; il s'agit d'une tâche extrêmement difficile. On obtiendra les meilleures réponses en améliorant les hypothèses et en résistant à la tentation d'essayer de répondre à trop de questions à la fois.

Le Tableau 5-3 donne une liste des études proposées susceptibles d'améliorer nos connaissances sur les effets délétères du 2,4-D. Il est également intéressant de connaître les effets sur la santé autres que le cancer. Toutes les études proposées seraient coûteuses et complexes. Dans le cas des études déjà effectuées, la plus grande difficulté consiste à déterminer les antécédents de l'exposition.

Tableau 5-3. Proposition pour des études ultérieures sur le 2,4-D au Canada.

	Description	Avantages	Inconvénients
1. ÉTUDES SUR LE CANCER			
A) Étude d'observation			
i) transversales	Comparer le nombre de cas de sarcomes des tissus mous dans une région où l'on utilise le 2,4-D avec le nombre de cas dans une région où on n'a pas utilisé le produit.	Relativement peu coûteuse.	Difficulté de trouver des régions où l'on n'a pas utilisé de 2,4-D car l'utilisation domestique de ce produit est très vaste. De trop nombreuses autres variables peuvent expliquer les différences trouvées.
ii) Longitudinales	Obtenir la liste des fermiers (p.ex. à la suite d'une étude en milieu agricole). Établir des liens entre celle-ci et les listes informatiques des cas de cancer et des certificats de décès.	Relativement peu coûteuse.	Dépend dans une grande mesure de la disponibilité et de la qualité des données. On peut perdre de vue de nombreuses personnes, c'est pourquoi le nombre initial de sujets doit être élevé. Il est également difficile de recueillir des données d'exposition à partir des rapports.
(iii) Prévisions de groupe	Suivre un groupe de fermiers ou de personnes chargées de pulvériser le produit pendant 10 à 20 ans au moyen de questionnaires, d'examens médicaux et de tests en laboratoire réguliers pour déterminer les effets sur la santé. Utiliser un autre groupe professionnel comme groupe témoin.	Obtenir davantage de données d'exposition précises.	Très coûteuse. Il faut étudier un nombre important de personnes car le sarcome de tissus mous est une maladie rare et de nombreuses personnes peuvent être perdues de vue. Il existe encore le problème de l'exposition à plusieurs produits chimiques.
(iv) Prévisions à partir de données antérieures	Obtenir la liste de fermiers, de personnes chargées de pulvériser le produit il y a dix à vingt ans. Vérifier les registres concernant les cancers et les certificats de décès pour déterminer tous les cas de sarcomes des tissus mous. Comparer ce groupe à un autre groupe professionnel.	Moins coûteuse que l'étude du groupe.	Dépend en grande partie de la disponibilité des données. Il est difficile d'obtenir des données justes pour une exposition qui s'est produite il y a 10-20 ans. Il existe trop de variables complexes pouvant expliquer les différences.
(v) Étude rétrospective associant des cas et des témoins	Vérifier les registres concernant les cancers et les certificats de décès pour les cas de lymphomes et de sarcomes des tissus mous. Utiliser une autre catégorie de maladie (p.ex. des accidents) comme groupe témoin. Déterminer l'exposition à des herbicides ou les professions les plus susceptibles d'utiliser en consultant les rapports ou en contactant les individus ou leurs familles.	Moins coûteuse et peut être plus réalisable que l'étude voulant établir les prévisions.	Il y a peut-être un nombre insuffisant de cas de sarcomes des tissus mous au Canada. Il est difficile d'obtenir des données justes sur l'exposition, notamment si l'on a utilisé plus d'un produit chimique.
B) Étude d'intervention	Attribuer au hasard à des individus ou à des communautés une exposition au 2,4-D ou un à placebo.	Les conclusions tirées à partir d'études expérimentales sont les plus valides.	Étude qui ne peut s'appliquer à l'homme, mais seulement à des animaux.
2. ÉTUDE SUR LA REPRODUCTION			
Études d'observation			
i) Transversales	Comparer les taux d'anomalies congénitales, de fausses couches et d'anomalies chromosomiques chez des personnes vivant dans des régions largement traités au 2,4-D (p.ex. des fermiers) et comparer les résultats à ceux provenant de régions n'utilisant pas du 2,4-D.	La période de latence est plus courte que pour le cancer.	Il peut être difficile de trouver des régions où l'on n'utilise pas de 2,4-D. La méthodologie de ce type d'étude est très coûteuse et controversée. L'interprétation des résultats, p.ex. des anomalies chromosomiques est encore sujette à discussion.
(ii) Longitudinale	Suivre le groupe d'exposition en étudiant les trouble néo-nataux. Utiliser si possible un groupe témoin.	Même chose.	Même chose.
3. ÉVALUATION DU RISQUE OU DE L'EXPOSITION			
	Mesure de la concentration corporelle (dans le sang, l'urine ou les tissus) de produits chimiques spécifiques après une exposition connue.	Il est facile de définir l'importance et la spécificité de l'exposition.	

Comme le cancer présente une longue période de latence, il serait souhaitable de contrôler les effets néfastes sur la reproduction car ces derniers se manifestent assez rapidement.

En conclusion, il existe certaines preuves en faveur d'une relation entre divers cancers et les acides phénoxy. Cependant, on ne peut démontrer une relation avec le 2,4-D seul car aucune des études présentant des facteurs complexes n'a été correctement contrôlée.

ANNEXE I.0 MODÈLE INFORMATIQUE SIMULANT L'ENTRAÎNEMENT PAR LE VENT ET LE DÉPÔT D'UN HERBICIDE PULVÉRISÉ PAR VOIE AÉRIENNE EN AGRICULTURE

I.1 UTILISATION DANS LE SCÉNARIO AGRICOLE

On a modifié le modèle informatique utilisé dans le rapport du CNRC (CNRC 1982) pour prévoir l'exposition à l'aminocarbe dans un scénario forestier, en vue de simuler l'utilisation de 2,4-D en milieu agricole. Il s'agit d'un modèle bidimensionnel considérant le plan (x-z), où x est la distance horizontale entre le point considéré et la ligne de vol, et z la distance verticale à partir du sol. Tout comme dans le cas des calculs de l'entraînement par le vent en milieu forestier (CNRC 1982), on suppose que la situation est homogène dans l'axe des y, qui est parallèle à la ligne de vol. Ainsi, la bande de pulvérisation doit être plus grande que la distance de tout point d'intérêt situé sous le vent, car les effets finals ne sont pas considérés dans le modèle. En conséquence, il se peut que l'exposition prévue pour une bande de 800 m soit plus faible que l'exposition réelle, car peu de bandes traitées par voie aérienne sont supérieures à 800 m.

I.2 STRUCTURE DU MODÈLE

Le modèle doit être adapté à une bande beaucoup plus étroite pour être utilisable dans une situation agricole. Si l'on tient compte du fait que la longueur dominante dans le sens du vent vertical qui fluctue, soit w (il s'agit là de la plus importante composante de la turbulence dans ce problème d'entraînement et de dépôt des gouttelettes), est de l'ordre de z dans les deux cas, on constate que l'utilisation considérable de moyennes spatiales qui est possible dans le scénario forestier, ne l'est pas dans le scénario agricole. Ainsi, l'hypothèse gradient-transfert (théorie K) ne donnera probablement pas de bons résultats. Plutôt, on a calculé la trajectoire de gouttelettes individuelles dans une atmosphère faiblement turbulente, ce qui est caractéristique des pulvérisations par voie aérienne.

Dans les présents calculs, le mouvement turbulent des gouttelettes est modélisé conformément à Reid (1978), Legg et Raupach (1982) et Ley (1982). Toutefois, le modèle applique aussi ces calculs aux gouttelettes dont la masse diminue par évaporation et dont la vitesse finale est non nulle. On soumet un nombre statistiquement significatif de gouttelettes à une série de déplacements aléatoires sur un faible temps en comparaison de l'échelle temporelle de w dans l'intégrale de Lagrange:

$$T_L = \int_0^\infty \frac{\overline{w(t)w(t+\tau)}}{\sigma_w^2} \, d_\tau \qquad (1)$$

dans laquelle t est le temps, τ est le 'retard' et σ_w est l'erreur quadiatique moyenne de w. La barre au-dessus de l'exposition précise qu'il s'agit d'une moyenne d'ensemble. Pour des temps de beaucoup supérieurs à T_L, on peut définir un coefficient de diffusion tourbillonnaire verticale asymptotique à l'aide de l'expression:

$$K = \sigma_w^2 T_L \qquad (2)$$

Cette expression constitue la base de la théorie K utilisée dans le modèle simulant l'entraînement en milieu forestier (voir CNRC 1982).

On peut aussi exprimer K provenant de la théorie de la couche superficielle atmosphérique, à l'aide de l'expression:

$$K = ku_* z/\phi_h \qquad (3)$$

dans laquelle k est la constante de Von Karman = 0,35, u_* est la vitesse de frottement = $\sqrt{-\overline{uw}}$ (où u est la composante turbulente du vent longitudinal) et ϕ_h est le gradient de température verticale normalisé. Lorsque l'écoulement est neutre (c'est ce cas qui est considéré dans les présents calculs), ϕ_h = 0,74 et σ_w = 1,25 u_*; ainsi dans le présent modèle, l'équation pour T_L devient:

$$T_L(z) = 0.4z/\sigma_w \qquad (4)$$

On obtient des valeurs typiques de T_L dans la couche superficielle atmosphérique lorsqu'on utilise des valeurs typiques pour σ_w et pour z, par exemple 40 cm.s^{-1} et 10 m respectivement. Ces dernières valeurs donnent pour T_L une valeur de 10 s. L'intégrale de la longueur correspondant à T_L dans le sens de l'écoulement est:

$$l(z) = U(z)T_L(z) \qquad (5)$$

dans laquelle U(z) est la vitesse moyenne du vent. Une vitesse de 3 m.s^{-1} est une valeur typique pour U, ce qui donne l = 30 m. Cette valeur est petite en comparaison de la largeur initiale du nuage dans le modèle simulant la pulvérisation en milieu forestier, mais elle est supérieure à la largeur initiale du nuage produit avec un avion servant à la pulvérisation sur des terres agricoles. Ainsi, la théorie K est valide dans le modèle simulant l'entraînement par le vent en milieu forestier, mais dans le problème qui nous occupe il faut calculer la trajectoire de gouttelettes individuelles. Cela s'applique quelle que soit la vitesse du vent, car en doublant U on double aussi σ_w mais on diminue de moitié la valeur de T_L; ainsi, la valeur de l(z) reste inchangée.

Les gouttelettes réagissent aussi aux vitesses de turbulence longitudinale et latérale, soit u et v. On ne tient pas compte de v

dans ces calculs, car on suppose que la situation est homogène dans le sens latéral. On tient compte de la valeur de u, bien que son effet net sur le mouvement des gouttelettes soit faible, puisque u est faible si on la compare à la vitesse longitudinale moyenne du vent U(z).

I.3 CONFIGURATION INITIALE DU NUAGE DE GOUTTELETTES

Des essais en soufflerie réalisé au centre de recherches Langley de la NASA (Jordan et al. 1978) ont révélé qu'un avion de pulvérisation agricole volant à une altitude égale à la moitié de son envergure produit un nuage caractéristique qui, vu en coupe, présente trois noeuds. Le noeud central, qui est plus petit, est produit par le remous de l'hélice. Les deux noeuds extérieurs sont produits lorsque les gouttelettes sont entraînées d'abord par les tourbillons d'extrémité d'aile, puis vers le haut par ces mêmes tourbillons qui remontent après avoir heurté le sol. Selon la même étude, lorsque la densité des gouttelettes dans ces calculs est égale à 1, la quantité de gouttelettes perdues par l'action des tourbillons dépend de l'emplacement de la buse sur l'axe des ailes de l'avion. Donc, le diamètre maximal des gouttelettes entraînées à partir d'une buse extérieure est de 200 µm, tandis que dans le cas d'une buse à mi-envergure ce diamètre est de 100 µm. Dans ces calculs, on suppose que des gouttelettes de diamètre inférieur à 50 µm sont entraînées, quel que soit l'emplacement de la buse.

Dans les présents calculs, on modélise ces détails relatifs à la source des gouttelettes, car ils influent sur la fraction du produit pulvérisé qui est entraînée par le vent à partir de la bande de pulvérisation. Dans le présent document, on suppose que le nuage entraîné a une largeur de 18 mètres et s'étend de 1 m à 6 m au-dessus du sol. De cette superficie, deux rectangles de 4 m x 3 m, situés symmétriquement de part et d'autre du centre du nuage entre 2 m et 6 m, au-dessus du sol, sont complètement dépourvus de gouttelettes. Le reste de la superficie de la coupe présente trois bosses représentant les deux tourbillons d'extrémité d'aile et le tourbillon du remous de l'hélice.

1.4 NOMBRE INITIAL DE GOUTTELETTES PAR UNITÉ DE VOLUME DANS LE NUAGE ENTRAINE

Dans la présente monographie, on utilise un modèle pour simuler deux situations canadiennes comportant la pulvérisation de 2,4-D. Le premier scénario simule la pulvérisation aérienne de 2,4-D sur un champ des Prairies, et le second la pulvérisation aérienne d'un mélange de 2,4-D et de 2,4,5-T sur une plantation d'arbres au Nouveau-Brunswick. Des buses différentes sont utilisées dans chaque scénario; c'est pourquoi dans chaque cas on a étudié la taille des gouttelettes et leur distribution par unité de volume.

1) dans le cas de la buse hydraulique D6-46, on suppose que les émissions, qui ont été mesurées par Akesson et Yates (1981) à l'aide d'une sonde laser, sont représentatives des émissions dans les Prairies canadiennes;

2) dans le cas de la buse Teejet à ventilateur plat, on suppose que les émissions, qui ont récemment été mesurées par Picot (1983) à l'aide d'un spectromètre laser[α], sont représentatives des émissions dans l'Est du Canada. Selon les observations, la buse Teejet 11010 produit des gouttelettes plus petites que la buse de la série 8000 utilisée sur les avions pour pulvérisation agricole (Tomney et al. 1978); cependant, les faibles températures ambiantes mesurées lors des essais de Picot devraient rapprocher les distributions de la taille. En l'absence de données plus détaillées sur la distribution de la taille des gouttelettes produites par les buses agricoles de la série 8000, on a utilisé les résultats non corrigés de Picot pour évaluer approximativement la distribution.

Pour fixer le nombre initial de gouttelettes dans le nuage entraîné, on suppose un intervalle de bande de 15 m, ce qui donne un débit de 42 mL par mètre de vol dans les Prairies, et de 56 mL par mètre dans l'Est du Canada. Si on tient compte de leur teneur en eau, le diamètre des gouttelettes, après évaporation de l'eau, ne serait plus que 42% du diamètre initial dans les Prairies et 38% du diamètre initial dans l'Est du Canada. Comme il s'agissait d'une approximation, les calculs sur l'évaporation ont été arrêtés lorsque le diamètre représentait 45% du diamètre initial; néanmoins, de petites quantités d'eau persisteront, prévoit-on, dans chaque gouttelette (Sundaram 1983). La densité moyenne des gouttelettes a été fixée à 1,05 $g.mL^{-1}$. Le Tableau I-1 donne le nombre de gouttelettes (par catégorie de taille) produites par chaque type de buse par 80 cm de vol (80 cm est la largeur des cibles sous le vent exposées accidentellement). Dans les deux cas, la taille des gouttelettes dépasse 200 µm de diamètre, mais, comme nous l'avons déjà noté, les gouttelettes supérieures à cette taille ne sont pas entraînées par le vent.

Dans le Tableau I-1, le nombre de gouttelettes correspond au nombre produit par la pulvérisation. Comme nous l'avons déjà expliqué, seule une partie des gouttelettes constitue le nuage d'entraînement créé par les tourbillons d'extrémité d'aile et le tourbillon du remous de l'hélice. Ainsi, on a arbitrairement employé un coefficient de pondération de 0,1 pour les gouttelettes de 200 µm de diamètre (soit le

---

[α] Les mesures de Picot ont été faites à une température de -6°C dans la soufflerie du CNRC utilisée pour les essais d'ADAV, à l'aide d'une buse Teejet 11010 et d'une préparation aqueuse peu concentrée de liquide de dégivrage.

Tableau I-1. Nombre et vitesse des gouttelettes dans le nuage entraîné produites par des buses D6-46 et Teejet.

Diamètre initial des gouttelettes (valeur moyenne) (µm)	Vitesse finale V_{SI}^{α} ($cm.s^{-1}$)	Diamètre après évaporation (µm)	Vitesse finale V_{SE}^{β} ($cm.s^{-1}$)	Nombres de gouttelettes Buse D6-46	Buse Teejet
12,5 (0-25)	0,49	5,6	0,10	1×10^5	$3,45 \times 10^9$
37,5 (25-50)	4,35	16,9	0,90	$1,10 \times 10^5$	$6,47 \times 10^8$
66,7 (50-83,3)	13,60	30,0	2,84	$4,96 \times 10^4$	$1,49 \times 10^7$
100,0 (83,3-116,7)	26,80	45,0	6,38	$3,99 \times 10^4$	$7,36 \times 10^6$
133,3 (116,7-150)	42,10	60,0	10,77	$4,34 \times 10^4$	$3,27 \times 10^6$
166,7 (150-183,3)	58,10	75,0	16,40	$1,18 \times 10^5$	$1,29 \times 10^6$
200,0 (183,3-215,7)	72,60	90,0	22,48	$2,10 \times 10^5$	$8,17 \times 10^5$

$^{\alpha}$ V_{SI} = vitesse finale des gouttelettes initiales.

$^{\beta}$ V_{SE} = vitesse finale des gouttelettes après évaporation.

rapport de 2 buses extérieures à ~ 20 buses en tout), de 0,2 pour les gouttelettes de 166,7 µm de diamètre, de 0,5 pour les gouttelettes de 133,3 µm de diamètre de 0,8 pour les gouttelettes de 66,7 µm de diamètre, et de 1 pour toutes les autres gouttelettes.

I.5 EFFET SUR LE COMPORTEMENT DU NUAGE DES TOURBILLONS CAUSÉS PAR L'AVION

Lorsque les gouttelettes pénètrent dans les tourbillons d'extrémité d'aile et dans le tourbillon du remous de l'hélice, leur trajectoire est essentiellement régie par l'action de la vitesse du vent, la circulation des tourbillons et leur vitesse finale (Wickens 1980). Cependant, vu les contraintes produites par l'interaction entre l'écoulement tourbillonnaire et le sol, l'action de la circulation diminue constamment et, éventuellement, le mouvement des gouttelettes est régi par la vitesse moyenne du vent, la gravité et la turbulence atmosphérique. Dans le présent modèle, on suppose que la durée des tourbillons est ~ 30 s; on suppose que, pendant cette période, l'effet de la turbulence atmosphérique augmente régulièrement de 0 à 1.

I.6 RÉSULTAT DE LA MODÉLISATION

L'exposition par voie cutanée, buccale et respiratoire à la suite d'un seul passage est donnée à la Section 4.3.1 (Tableau 4-1 et 4-2) pour toutes les catégories de taille. Les résultats ont été obtenus en calculant la trajectoire de 9800 gouttelettes individuelles dans chaque catégorie de taille. Dans chaque cas et pour chaque catégorie de taille, on a extrapolé au nombre réel de gouttelettes la valeur obtenue avec le nombre de gouttelettes analysées.

ANNEXE II.0 INTRODUCTION À LA SCIENCE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Nous examinerons dans cette Annexe certains concepts épidémiologiques importants et nous tenterons d'expliquer les fondements épidémiologiques permettant d'établir qu'un produit chimique provoque une réaction particulière sur la santé. La présente Annexe n'est pas destinée à remplacer les manuels d'épidémiologie (voir MacMahon et Pugh 1970; Mausner et Bahn 1974; Friedman 1980). Elle a plutôt été conçue pour aider le lecteur à comprendre certaines difficultés auxquelles font face les chercheurs lorsqu'ils évaluent l'aspect sécuritaire du nombre toujours croissant de produits chimiques peut-être toxiques utilisés dans l'industrie moderne. Il faut prendre conscience de ces difficultés avant de pouvoir évaluer une étude épidémiologique quelconque à partir de données.

II.1 ÉPIDÉMIOLOGIE PROFESSIONNELLE

L'épidémiologie professionnelle tient compte des relations possibles entre différentes expositions professionnelles et différentes maladies. Les études de ces relations sont compliquées par le fait que les expositions ont souvent cours ou se sont produites il y a quelques années. En outre, la maladie peut se manifester après une longue période de latence. Il s'agit d'un domaine très différent de la médecine professionelle qui s'intéresse généralement à des maladies aiguës se produisant après des expositions connues à des toxiques dans le milieu de travail. À cet endroit la relation est généralement évidente car le toxique et ses effets sont souvent bien connus.

Récemment l'attention a été centrée sur le besoin d'explorer la relation entre les effets à long terme sur la santé et les expositions à long terme à de faibles concentrations de toxiques. Souvent on ignore quel produit intervient sans parler des effets prévus. Les études épidémiologiques s'appuient sur des résultats tirés d'expériences sur des animaux, sur des indications provenant de produits chimiquement semblables et sur l'observation de certains effets délétères graves comme le cancer ou des anomalies touchant la reproduction. Dans la plupart des cas l'effet immédiat est faible sinon nul et la maladie peut ne pas se manifester avant que le personne ait changé plusieurs fois d'emploi.

Les personnes sont exposées très rarement à un seul produit chimique à la fois. Pour étudier correctement une exposition à plusieurs produits chimiques il a fallu adapter les techniques épidémiologiques traditionnelles empruntées à l'épidémiologie des maladies chroniques. Là encore, les méthodes ne sont pas aussi précises que celles utilisées en toxicologie. Leur valeur réside dans leur aptitude à déceler des effets de groupe dans des populations humaines pouvant conduire à des études toxicologiques plus spécifiques. L'épidémiologiste qui tente de déduire les effets d'un produit chimique donné n'est pas confronté aux mêmes conditions expérimentales pour

l'homme que le toxicologue pour l'animal. Le toxicologue peut contrôler des facteurs comme l'environnement, le régime alimentaire et la conformité des sujets, ce qui permet d'étudier facteur par facteur les effets de diverses doses et les différences biologiques individuelles en vue d'identifier des relations de cause à effet. Cependant, l'épidémiologiste n'a généralement pas le même pouvoir de contrôler de tels facteurs et tend par conséquent à s'appuyer fortement (mais pas exclusivement) sur des méthodes statistiques qui lui permettent de mieux comprendre la probabilité de relations spécifiques avec une maladie donnée.

II.1.1 MESURES DE BASE

II.1.1.1 Mesure de la fréquence des événements

Lorsqu'on étudie une relation entre un effet néfaste sur la santé et une exposition à un produit chimique, la première étape consiste à examiner la fréquence à laquelle la maladie se développe dans une population exposée. Pour les épidémiologistes la première façon de contrôler la fréquence d'un événement donné est de calculer le "taux", c'est-à-dire le nombre d'événements (p.ex. le nombre de cancers) se produisant au sein d'une population à risque (p.ex. les employés d'une industrie spécifique) pendant une période donnée.

Les deux paramètres les plus communément utilisés en épidémiologie sont la prévalence et l'incidence. La prévalence est le nombre de cas de maladies existant dans une population donnée à un moment donné (ou pour une période déterminée). L'incidence ou l'incidence cumulative est le nombre de cas de personnes qui sont tombées malades pour une population à risque pendant une période donnée.

Pour calculer l'incidence on étudie une population initialement exempte de la maladie sur une certaine période pour noter la fréquence à laquelle survient la maladie au sein de cette population. Il faut donc élaborer une étude permettant de surveiller les cas ultérieurs. Cependant on rencontre fréquemment le cas où un groupe de personnes exposées s'est constitué dans le passé. Il faut alors suivre leur expérience jusqu'au moment présent.

Ces taux peuvent être améliorés pour calculer différents paramètres; ils peuvent être spécifiques de l'âge, du sexe ou de la cause. Lorsqu'on examine la fréquence des décès plutôt que des maladies on utilise des taux de mortalité "bruts" et/ou spécifiques. Il existe un type particulier, le taux de cas-décès (nombre de décès dus à une maladie spécifique divisé par le nombre total de cas de la même maladie) qui mesure l'effet mortel d'une maladie donnée.

Afin de déterminer si la fréquence d'une maladie est un événement inhabituel nécessitant une période de surveillance,

l'épidémiologiste doit comparer la fréquence observée avec la fréquence habituelle ou prévue de la maladie pour cette population. Comme on connait rarement la fréquence prévue, il faut comparer la fréquence de la maladie dans la population étudiée avec celle trouvée dans un groupe témoin ou un groupe de comparaison. Le groupe témoin peut être choisi soit en associant des sujets de deux groupes, compte tenu de plusieurs variables clés, soit en choisissant des groupes qui présentent le plus grand nombre de similitudes. Toutes les études épidémiologiques comportent le choix d'un groupe témoin.

Pour illustrer ces concepts épidémiologiques, supposons que l'on ait diagnostiqué un cancer du poumon chez trois personnes appartenant à un groupe d'employés d'une usine de fabriction du 2,4-D. Si l'on veut déterminer si ces trois cancers du poumon représentent un taux trop élevé de cancers il faut calculer la fréquence de la maladie. Si l'usine emploie un petit nombre de personnes, p.ex. 10, alors trois cancers représentent un taux extrêmement élevé, mais si elle emploie 10 000 personnes, alors le taux de cancer est bien inférieur (3/10 000) à celui trouvé dans le grand public. Il faut alors utiliser un groupe témoin approprié pour estimer de façon plus juste si les taux observés sont ou non inhabituels.

On compare souvent le nombre de cas de maladie dans des groupes exposés au nombre de cas observés dans le grand public qui ne constitue pas toujours un groupe de référence approprié en raison du phénomène qualifié "d'effet de l'employé en bonne santé", c'est-à-dire les employés sont généralement en bonne santé tandis que le grand public est constitué de personnes en bonne santé et en mauvaise santé. "L'effet de l'employé en bonne santé" est un exemple d'erreur systématique susceptible de brouiller les résultats car une bonne santé est associée avec le risque de mourir (dans ce cas un risque plus faible) et avec l'exposition (dans ce cas une probabilité plus grande d'être employé). Un groupe de comparaison plus compatible serait constitué d'employés dont le lieu de travail est différent et qui ne sont pas exposés au même produit chimique.

II.1.1.2 Mesure de la relation

Après avoir calculé le nombre de maladies en excès dans une population particulière, la seconde étape consiste à déterminer s'il existe une relation entre les effets délétères et l'exposition à un produit susceptible de provoquer la maladie. Le problème peut être examiné selon deux points de vue. L'étude peut porter sur des personnes qui ont été exposées au produit pour vérifier si elles ont contracté la maladie ou sur les personnes qui ont cette maladie pour vérifier si elles ont été exposées au produit. Ces cas sont résumés au Tableau II-1; on l'appelle, sous sa forme la plus simple, "tableau de contingence 2 x 2".

Dans un tableau de contingence 2 x 2, les données sont disposées en "oui" ou "non" pour désigner l'exposition (exposé vs non exposé) et le résultat (malade vs non malade). On peut agrandir au besoin le tableau en subdivisant chaque variable en classes ou niveaux. Par exemple, l'exposition peut être divisée en faible, moyenne et élevée ou selon le nombre d'années d'emploi.

L'épidémiologiste organise son étude en vue de déterminer les valeurs correspondant à chaque case du tableau 2 x 2. Une fois ceci réalisé, il lui faut effectuer une analyse statistique appropriée afin de déterminer s'il existe une relation entre l'exposition et l'effet délétère. Une telle analyse vise à établir si la relation est significative. "Signification", au sens statistique du terme, signifie que la découverte d'une relation est peu vraisemblablement le fait du hasard seul (variation de l'échantillonnage), ce qui veut dire qu'il existe une probabilité élevée de relation véritable entre le produit chimique et la maladie en question.

La signification statistique dépend dans une large mesure des valeurs numériques, en particulier du nombre de personnes engagées dans l'étude (taille de l'échantillon). Elle ne fournit souvent aucune indication quant à l'importance clinique ou biologique des résultats. Monson (1980) qualifie la signification statistique de test de la "stabilité" d'une relation. La "signification biologique" diffère de la signification statistique par le fait qu'il s'agit d'une valeur de jugement basée sur l'importance biologique ou clinique des résultats. Par exemple, si une maladie évoluant inévitablement vers un décès en deça d'un mois est traitée avec un nouveau médicament et si un patient appartenant au groupe traité survit alors que toutes les personnes du groupe recevant un placébo (groupe témoin) meurent, il s'agit d'un événement significatif du point de vue biologique mais pas nécessairement du point de vue statistique.

Si une analyse statistique appropriée (p.ex. le test du Khi carré) a montré qu'il existait une relation statistiquement significative entre la cause soupçonnée et les effets délétères, il reste alors à déterminer l'importance de la relation. Dans le cas du tableau de contingence 2 x 2, il suffit de comparer le nombre de cas de maladie chez les personnes exposées et non exposées. On effectue généralement cette comparaison en calculant le rapport (risque relatif: RR) ou les différences (risque attribuable: RA) de ces cas.

On calcule le risque relatif au moyen de la formule suivante (se reporter au Tableau II-1):

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Les calculs ci-dessus ne sont valides que si on connaît l'incidence pour les groupes exposés et non exposés comme dans le cas des études de groupes ou d'incidence (voir Section II.1.2.2). Si une

étude est effectuée à partir de données antérieures, on ignore le risque exact de la population et le choix du nombre de cas et du nombre de témoins détermine la prévalence de la maladie. C'est pourquoi il est impossible de mesurer directement l'incidence (risque). Dans ce cas, on peut estimer le risque relatif par le rapport des produits en croix (c.-à-d. ad/bc), à condition que la maladie soit rare. Le rapport des produits en croix est alors approximativement égal au RR car la valeur de "c" devient faible par rapport à "d" et la valeur de "a" devient faible par rapport à "b". Ce rapport est également appelé "rapport de probabilités" et représente le rapport de la probabilité de contracter la maladie dans le groupe exposé à la probabilité de l'avoir dans le groupe non exposé.

RR = 1 indique qu'il n'existe aucune relation, RR > 1 signifie qu'il existe une relation et RR < 1 signifie qu'il existe une relation négative. Les épidémiologistes estiment généralement qu'un risque relatif compris entre 0,8 et 1 ou entre 1 et 1,2 indique que s'il existe une relation dans cette plage, elle est trop faible pour être décelée par des méthodes épidémiologiques non expérimentales (méthodes d'observation); ceci ne signifie pas que le RR est égal à 1 (c.-à-d. aucune relation).

Le risque attribuable est le nombre de cas de maladies chez les personnes exposées qui peut être attribué à l'exposition. On le calcule par la différence des taux d'incidence entre le groupe exposé et le groupe non exposé. Il fournit une indication de la façon dont on peut prévenir la maladie chez les personnes exposées si on éliminait le produit suspect. On calcule le risque attribuable au moyen de la formule suivante (se reporter au Tableau II-1):

$$RA = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Enfin, il faut tenir compte de la taille de l'échantillon quand on estime le niveau de confiance statistique des résultats positifs et même plus dans le cas où on ne trouve aucune relation. En présence d'une "relation non statistiquement significative" il est essentiel de pouvoir affirmer, avec un degré de confiance raisonnable, que l'étude en question est suffisamment "efficace" pour trouver un effet, le cas échéant. "Efficace" signifie capable de déceler les différences (de fréquences (taux) ou de valeurs moyennes) qui sont l'objet de l'étude. C'est seulement quand une étude est suffisamment efficace que l'on peut supposer qu'un résultat n'indiquant aucune relation signifie en effet aucune relation. Ce concept découle des erreurs statistiques bien connues du type I et du type II. Les formules permettant de calculer la taille des échantillons, etc. se trouvent dans les manuels généraux d'épidémiologie (McMahon et Pugh 1970) et de statistique (Smith 1969; Hill 1971).

II.1.1.3 Sélection de la méthode d'étude

Il existe plusieurs types d'études épidémiologiques permettant d'évaluer la relation entre un produit chimique et des effets néfastes sur la santé. Certaines méthodes sont plus valides que d'autres et certains chercheurs estiment que plus la méthodologie se rapproche de l'expérience contrôlée sur des groupes formés au hasard, plus les conclusions que l'on peut tirer de l'étude sont fiables. Cependant, les études d'intervention ou les études expérimentales sont rares en épidémiologie professionnelle et la plupart des études portent sur l'observation.

II.1.2 ÉTUDES D'OBSERVATION

Il existe plusieurs méthodes différentes permettant de classer les types d'études d'observation et les épidémiologistes ne peuvent s'accorder sur la méthode la mieux appropriée.

Les études épidémiologiques sont qualifiées d'études d'observation lorsque l'attribution des populations dans les groupes d'études selon l'exposition n'est pas contrôlée. Ainsi on observe mais on ne crée pas les différences qui se manifestent dans les cas présentant un intérêt. En revanche, dans les études expérimentales comme les essais cliniques l'attribution se fait généralement au hasard.

II.1.2.1 Études descriptives

Ce type d'étude décrit la maladie en question en termes de personne, d'endroit et de temps (Mausner et Bahn 1974). Le principal objet d'une étude descriptive est de fournir des hypothèses permettant d'expliquer l'apparition ou la cause de la maladie, c.-à-d. des indicateurs des régions à surveiller par des études analytiques.

Rapport de cas

Le rapport de cas ou étude de cas, fréquemment utilisé pour consigner les résultats associés à une exposition chimique, peut être considéré comme un type d'étude descriptive. Il est généralement publié dans les bulletins médicaux et décrit l'expérience de cliniciens sur un petit nombre de patients qui ont été exposés à un produit chimique donné. Comme on ignore le nombre de personnes à risque (le dénominateur) l'étude de cas ne permet pas de calculer un taux; cependant, elle propose des solutions visant à mieux contrôler certaines études.

Études transversales (prévalence)

L'étude transversale s'intéresse à une maladie dans une population à un moment donné (a+b+c+d au Tableau II-1). Une étude de santé est un exemple d'étude transversale. La relation temporelle entre l'exposition et le développement de la maladie ne peut être que supposé, ce qui constitue un facteur limitant. En comparaison, une étude longitudinale (ou de contrôle) consiste à suivre un groupe de personnes exposées pendant une certaine période au cours de laquelle on contrôle l'exposition et les effets sur la santé.

II.1.2.2 Études analytiques

Études de groupe

Cette étude peut servir à déterminer une éventuelle relation entre l'exposition et les effets sur la santé. Elle consiste à suivre et à étudier les personnes appartenant au groupe d'étude. Il existe deux types d'études de groupe. Dans un groupe de "prévision" ou étude "concurrente" on observe les sujets des groupes exposés et non exposés sur une certaine période après le début de l'enquête. Le groupe d'étude (a + b dans le Tableau II-1) a été exposé au produit chimique et une partie de ce groupe a finalement éprouvé des troubles de santé particuliers. On suit également un groupe témoin qui n'est pas exposé au produit suspecté (c + d dans le Tableau II-1). Par exemple tous les employés d'une usine d'amiante qui manipulent ce produit sont enrôlés dans une étude et sont comparés à un groupe semblable d'employés qui ne manipulent pas d'amiante. Après un certain temps approprié au cours duquel on identifie le nombre de victimes par cancer du poumon dans chaque groupe, on calcule un risque relatif. Les prévisions à partir d'études de groupe présentent un certain nombre d'inconvénients. Il faut que bon nombre de personnes soient enrôlées au début de l'étude car le risque de contracter la maladie en question est relativement faible et il est possible de perdre de vue une fraction importante de ces personnes. Ces études sont également longues et coûteuses.

Le deuxième type d'étude de groupe est connu sous différentes appelations comme "prévisions à partir de données antérieures", étude "non concurrente", "prévisions établies rétrospectivement", etc. Le chercheur examine des personnes qui ont appartenu à un groupe dans le passé. Par exemple, on pourrait étudier tous les employés d'une usine particulière qui auraient commencé à y travailler en 1950 et voir combien ont contracté un cancer du poumon en 1980. Si l'on veut établir des groupes à partir de données antérieures, il faut bien se documenter sur l'exposition subie par le groupe. Même si les industries ainsi que les syndicats conservent généralement de bon dossiers sur leurs employés, ces dossiers ne contiennent souvent aucune mesure de l'exposition. Ce type d'étude a l'avantage d'être rapide et moins coûteux et il permet la même analyse que l'étude de groupe classique (prévisions), car il continue à mesurer l'incidence de la maladie.

Tableau II-1. Tableau de contingence 2 x 2.

		MALADIE +	MALADIE -	
EXPOSITION DE PRODUIT	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

a = Nombre d'individus qui ont été exposés au produit et qui ont contracté la maladie.

b = Nombre d'individus qui ont été exposés au proudit mais qui n'ont pas contracté la maladie.

c = Nombre d'individus qui n'ont pas été exposés au produit et qui ont contracté la maladie.

d = Nombre d'individus qui n'ont pas été exposés et qui n'ont pas la maladie.

a+b = Nombre total d'individus qui ont été exposés.

a+c = Nombre total d'individus de la population qui ont contracté la maladie.

b+d = Nombre total d'individus qui n'ont pas contracté la maladie.

c+d = Nombre total d'individus qui n'ont pas été exposés.

a+b+c+d = Nombre total d'individus dans la population.

Étude associant des cas et des témoins

Dans une telle étude, les personnes atteintes d'une maladie donnée (cas) (a + c dans le Tableau II-1) sont appariées (individuellement ou par groupe) selon l'âge, le sexe et d'autres caractéristiques pertinentes, à des personnes qui n'ont pas la maladie (témoins) (b + d dans le Tableau II-1). On cherche alors à obtenir des données sur l'exposition subie antérieurement par les cas et les témoins au produit chimique en question. Par exemple les cas peuvent être toutes les personnes pour lesquelles on a diagnostiqué un cancer du poumon en 1980 dans un hôpital et les témoins peuvent être des patients du même hôpital appariés selon l'âge et le sexe, qui ont été admis en même temps à la suite d'accidents de la circulation. On pourrait alors évaluer l'exposition éventuelle de ces deux groupes à l'amiante. Après compilation des informations nécessaires, on analyse les données en calculant le rapport des probabilités dans le tableau de contingence 2 x 2.

Ce type d'étude a l'avantage d'être relativement peu coûteux. Il donne des résultats rapides et est particulièrement bien adapté à l'étude de conditions ou de maladies rares (comme le cancer). Son principal inconvénient est d'être sujet à un certain nombre d'erreurs systématiques, notamment quand les sujets essaient de se souvenir de certains événements. Dans une publication récente, Sackett (1979) a catalogué 35 erreurs systématiques peuvant survenir lors de l'échantillonnage et de la mesure au cours d'une étude associant des cas et des témoins. Nombre d'entre elles survenaient dans d'autres types d'étude. On en mentionnera quelques-unes qui peuvent être pertinentes aux études concernant le 2,4-D.

En premier lieu, les critères visant à établir un "cas" doivent être définis précisément. Différents pays peuvent employer différents critères de diagnostic ou une terminologie différente pour la même maladie. Ainsi, il peut être impossible de comparer les cas de cancer dans des études différentes. En deuxième lieu, comme nous l'avons déjà mentionné, le choix des témoins doit être très minutieux pour éviter une erreur systématique. Troisièmement, un bon nombre d'études ne peuvent réunir des données sur une certaine fraction des cas et des témoins, ce qui peut influer sur les résultats. Quatrièmement, l'étude devrait être effectuée par des chercheurs objectifs qui ne doivent pas inconsciemment essayer d'obtenir davantage de renseignements sur les cas que sur les témoins. Enfin il existe l'erreur systématique du "souvenir" mentionnée précédemment: les personnes atteintes d'une maladie ont plus tendance à se souvenir de certains événements que les témoins, surtout quand la relation entre une maladie et un facteur est bien connue. Par exemple, les personnes atteintes d'un cancer du poumon sont plus aptes à se souvenir s'ils ont manipulé de l'amiante que des patients ayant eu un accident de la circulation car on a beaucoup parlé d'une relation entre l'amiante et le cancer du poumon.

II.1.3 ÉTUDES D'INTERVENTION

L'étude d'intervention à caractère aléatoire consiste en une expérience. On l'emploie souvent pour évaluer de nouveaux médicaments ou pour tester l'efficacité d'un nouveau vaccin. Dans ce type d'étude, les personnes répondant aux critères d'éligibilité se voient attribuer au hasard soit un traitement actif, soit un placébo. Même si on préfère les études d'intervention, leur utilisation n'est pas très fréquente en épidémiologie pour des raisons économiques, politiques et d'éthique. En raison de ses dangers possibles pour la santé, on n'a effectué aucune étude d'intervention à caractère aléatoire pour le 2,4-D.

REFERENCES

ACGIH. 1980. TLVs: threshold limit values for chemical substances in workroom air adopted by ACGIH for 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 93 pp.

Akesson, N.B. and Yates, W.E. 1981. Drift loss control: Anything new? Aerial Appl. 19(9): 4-5.

Andreasik, Z., Kolon, S. and Smolik, R. 1979. Health status evaluation in workers packaging the herbicide "Pielik" (chlorophenol). Arh. Hig. Rada. Toksikol. 30: 599-602.

Anon. 1978. Report of the Consultative Council on Congenital Abnormalities in the Yarram District: Alleged relationship of congenital abnormalities to the use of the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T. Government of Victoria, Melbourne. Doc. No. PB. 338.

Anon. 1981. Applicators absorb scant amount of 2,4-D. Agrichemical Age, July. p. 10.

Axelson, O. and Sundell, L. 1974. Herbicide exposure, mortality and tumor incidence. An epidemiological investigation on Swedish railroad workers. Work, Environ., Health 11: 21-28.

Axelson, O., Sundell, L., Andersson, K., Edling, C., Hogstedt, C. and Kling, H. 1980. Herbicide exposure and tumor mortality. An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. Scand. J. Work, Environ. Health 6: 73-79.

Barthel, E. 1976. High incidence of lung cancer in persons with chronic occupational exposure to pesticides in agriculture. Z. Erkr. Stm-Org. 146: 264-274.

Barthel, E. 1981. Increased risk of lung cancer in pesticide exposed to male agricultural workers. J. Toxicol. Environ. Health 8: 1027-1041.

Berkley, M.C. and Magee, K.R. 1963. Neuropathy following exposure to a dimethylamine salt of 2,4-D. Arch. Int. Med. 111: 351-353.

Berwick, P: 1970. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid poisoning in man. J. Am. Med. Assoc. 214(6): 1114-1117.

Bilanin, A.J., Teske, M.E. and Hirsh, J.E. 1978. The role of atmospheric shear, turbulence, and a ground plane in the dissipation of aircraft vortex wakes. Proc. of the American Institute of Aeronautics and Astronautics 16th Aerospace Sciences Meeting. Huntsville, Alabama. pp. 78-110.

Bowser, G.K. 1982. Data submitted to the authors. Fraser Inc., New Brunswick.

Bucher, N.L.R. 1946. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on experimental animals. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 63: 204-205.

Campbell, J.S. 1983. Interface between pathology and epidemiology in carcinogenesis. Toxicol. Pathol. (In Press)

Cantor, K.P. 1982. Farming and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study. Int. J. Cancer 29: 239-247.

Chiou, C.T., Freed, V.H., Schmedding, D.W. and Kohnert, R.L. 1977. Partition coefficient and bioaccumulation of selected organic chemicals. Environ. Sci. Technol. 11(5): 475-478.

Clark, D.E., Young, J.E., Younger, R.L., Hunt, L.M. and McLaren, J.K. 1964. The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in sheep. J. Agric. Food Chem. 12(1): 43-45.

CNRC. 1976. Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. Comité Associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o}. 14105. 164 pp.

CNRC. 1979. Herbicides phénoxy: an analyse de leurs effets sur l'état de l'environnement accompagnée de critères scientifiques à l'égard de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-ρ-dioxine (TCDD). Comité Associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o}. 16076. 452 pp.

CNRC. 1983. Aminocarbe: effets de son utilisation sur la forêt et l'environnement. Comité Associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement. Conseil national de recherches Canada. CNRC n^{o}. 18980. 271 pp.

Cochrane, W.P. 1981. Personal communication to the authors. Health and Welfare Canada.

Cochrane, W.P., Singh, J., Miles, W. and Wakeford, B. 1981. Determination of chlorinated dibenzo-ρ-dioxin contaminants in 2,4-D products by gas chromatography-mass spectrometric techniques. J. Chromatogr. 217: 289-299.

Cochrane, W.P., Singh, J., Miles, W. and Wakeford, B. 1982. Levels of polychlorinated dibenzo-ρ-dioxins in 2,4-D technical products. CAPCO News Briefs, Oct. 1982.

Coggon, D. and Acheson, E.D. 1982. Do phenoxy herbicides cause cancer in man? Lancet: 1057-1059.

Cole, P. 1979. The evolving case-control study. J. Chronic Dis. 32: 15-27.

Collins, T.F.X. and Williams, C.H. 1971. Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 6(6): 559-567.

Courtney, K.D. 1976. Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16(6): 674-681.

Courtney, K.D. and Moore, J.A. 1971. Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 20: 396-403.

Desi, I., Sos, J., Olasz, J., Sule, F. and Markus, V. 1962. Nervous system effects of a chemical herbicide. Arch. Environ. Health 4: 101-108.

Draper, W.M. and Street, [illegible] 1982. Applicator exposure to 2,4-D, dicamba, and a [illegible]mba isomer. J. Environ. Sci. Health B17(4): 321-339.

Dubois, K.P. and Geiling, E.M.K. 1959. Alcohols and other industrial solvents. In Textbook of toxicology. Oxford University Press, N.Y. pp. 182-200.

Dudley, A.W. and Thapar, N.T. 1972. Fatal human ingestion of 2,4-D, a common herbicide. Arch. Pathol. 94(3): 270-275.

Edwards, C.A. 1973. Persistent pesticides in the environment. CRC Press, Cleveland, Ohio.

Elo, H. and Ylitalo, P. 1977. Substantial increase in the levels of chlorophenoxyacetic acids in the CNS of rats as a result of severe intoxication. Acta Pharmacol. Toxicol. 41: 280-284.

Elo, H.A. and Ylitalo, P. 1979. Distribution of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in male rats: Evidence for the involvement of the central nervous system in their toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51: 439-446.

Environment New Brunswick. 1983. Data (regulations) submitted to authors. Fredericton, New Brunswick.

EPS. 1976. Environmental monitoring of the 1976 spruce budworm spray program in New Brunswick, Canada. Environmental Protection Service, Atlantic Region. EPS-5-AR-78-3.

Eriksson, M., Hardell, L., Berg, N.O., Möller, T. and Axelson, O. 1981. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case-referent study. Br. J. Ind. Med. 38: 27-33.

Erne, K. 1966a. Distribution and elimination of chlorinated phenoxyacetic acids in animals. Acta Vet. Scand. 7: 240-256.

Erne, K. 1966b. Studies on the animal metabolism of phenoxyacetic herbicides. Acta Vet. Scand. 7: 264-271.

Esposito, M.P., Tiernan, T.O. and Dryden, F.E. 1980. Dioxins. US Environmental Protection Agency. EPA-600/2-80-197. 351 pp.

FAO/WHO. 1971. 1970 Evaluations of some pesticide residues in food. pp. 59-86 and 459-477.

FAO/WHO. 1972. 1971 Evaluations of some pesticide residues in food. pp. 83-97.

Feldman, R.J. and Maibach, H.I. 1974. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 28: 126-132.

Frank, R., Campbell, R.A. and Sirons, G.J. 1983. Urinalysis of three mixers and loaders for aerial spraying of conifer forest with 2,4-D. (Draft Report)

Franklin, C.A., Muir, N.I. and Greenhalgh, R. 1981. The assessment of potential health hazards to orchardists spraying pesticides. In Pesticide residues and exposure. Edited by J.R. Plimmer. ACS Symp. Ser. 182: 157-168.

Franklin, C.A., Grover, R., Markham, J.W., Smith, A.E. and Yoshida, K. 1982. Effect of various factors on exposure of workers involved in the aerial application of herbicides. Trans. Am. Conf. Ind. Hyg. 43: 97-117.

Friedman, G.D. 1980. Primer of epidemiology, 2nd edition. McGraw-Hill Inc., New York.

Geldmacher, M., Mallinckratt, V. and Lautenbach, L. 1966. Two cases of fatal poisoning (suicide) with chlorinated phenoxyacetic acids. Archiv. Gur. Toxikoligc. 21: 261-278. As cited in US EPA (1982).

Goldstein, N.P., Jones, P.H. and Brown, J.R. 1959. Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid. J. Am. Med. Assoc. 171(10): 1306-1309.

Grunow, W. and Boehme, C. 1974. Metabolism of 2,4,5-T and 2,4-D in rats and mice. Biol. Abstr. 58(11): 6882.

Gummer, W.D. 1979. Pesticide monitoring in the Prairies of Western Canada. Inland Waters Directorate, Regina, Saskatchewan. Water Quality Interpretive Report No. 4.

Hall, P. and Selinger, B. 1980. Australian infant mortality from congenital abnormalities of the central nervous system: A significant increase in time. Is there a chemical cause? Chem. Aust. 47(10): 420-422.

Hall, P. and Selinger, B. 1981. Australian herbicide usage and congenital abnormalities. Chem. Aust. 48(4): 131-132.

Hansen, W.H., Quaife, M.L., Habermann, R.T. and Fitzhugh, O.G. 1971. Chronic toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and dogs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 20: 122-129.

Hardell, L. 1979. Malignant lymphoma of histiocytic type and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. Lancet 1(8106): 55-56.

Hardell, L. 1981. Relation of soft-tissue sarcoma, malignant lymphoma and colon cancer to phenoxy acids, chlorophenols and other agents. Scand. J. Work, Environ. Health 7(2): 119-130.

Hardell, L. and Sandstrom, A. 1979. Case-control study: Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. Br. J. Cancer 39: 711-717.

Hardell, L., Eriksson, M., Lenner, P. and Lundgren, E. 1981. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. Br. J. Cancer 43: 169-176.

Hardell, L., Johansson, B. and Axelson, O. 1982. Epidemiological study of nasal and nasopharyngeal cancer and their relation to phenoxy acid or chlorophenol exposure. Am. J. Ind. Med. (In Press)

Hatch, M. and Kline, J. 1981. Spontaneous abortion and exposure during pregnancy to the herbicide 2,4,5-T. American Public Health Association, Environmental Protection Agency, Washington, D.C. EPA-560/6-81-006.

Haque, R., Deagen, J. and Schmedding, D. 1975. Binding of 2,4-dichloro- and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acids to bovine serum albumin. A proton magnetic resonance study. J. Agric. Food Chem. 23(4): 763-766.

Hay, A. 1982. Phenoxy herbicides, trichlorophenols and soft-tissue sarcomas. Lancet: 1240.

Hill, A.B. 1965. The environment and disease: Association or causation? Proc. R. Soc. Med. 58: 295-300.

Hill, A.B. 1971. Principles of medical statistics, 9th edition. Oxford University Press, London.

Houghton, E.R. 1978. Standardized scenarios of pest control situations as a means of assessing human exposure to pesticides - occupational and environmental exposure. Control Products Section, Agriculture Canada, Ottawa.

Jordan, F.L., McLemore, H.C. and Bragg, M.B. 1978. Status of aerial applications research in the Langley vortex research facility and the Langley full-scale wind tunnel. NASA-TM 78760.

Khanna, S. and Fang, S.C. 1966. Metabolism of C^{14}-labeled 2,4-dichlorophenoxyaectic acid in rats. J. Agric. Food Chem. 14(5): 500-503.

Khera, K.S. and McKinley, W.P. 1972. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and their derivatives in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 22: 14-28.

Khera, K.S. and Ruddick, J.A. 1973. Polychlorodibenzo-p-dioxins: Perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. Adv. Chem. Ser. 120: 70-84.

Kohli, J.D., Khanna, R.N., Gupta, B.N., Dhar, M.M., Tandon, J.S. and Sircar, K.P. 1974. Absorption and excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in man. Xenobiotica 4(2): 97-100.

Kolberg, J., Helgeland, K. and Jonsen, J. 1973. Binding of 2,4-dichloro- and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid to bovine serum albumin. Acta Pharmacol. Toxicol. 33: 470-475.

Kontek, M., Marcinkowska, B. and Pietraszek, Z. 1973. Electroencephalographic investigations in farm workers exposed to derivatives of arylalcanocarboxyl acids. Pol. Tyg. Lek 28(27): 937-939.

Korte, C. and Jalal, S.M. 1982. 2,4-D induced clastogenicity and elevated rates of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. J. Hered. 73(3): 224-226.

Lamm, S. 1982. Report to the Supreme Court of Nova Scotia Trial Division. S. SN. No. 02555.

Lancet 1982. (Editorial) Phenoxy herbicides, trichlorophenols and soft-tissue sarcomas. Lancet 1051-1052.

Langmuir, I. 1945. Atmospheric phenomena. In the collected works of Iwing Langmuir. Pergamon Press, Oxford. 10: 19-61.

Lavy, T.L., Shepard, J.S. and Mattice, J.D. 1980. Exposure measurements of applicators spraying (2,4,5-trichlorophenoxy) acetic acid in the forest. J. Agric. Food Chem. 28: 626-630.

Lavy, T.L., Walstad, R.F., Flynn, R.R. and Mattice, J. 1981. Analysis of human exposure to 2,4-D in forestry spray operations. Weed Science Society of America, 1981 Meeting Abstracts.

Lavy, T.L., Walstad, J.D., Flynn, R.R. and Mattice, J.D. 1982. (2,4-Dichlorophenoxy)acetic acid exposure received by aerial application crews during forest spray operations. J. Agric. Food Chem. 30: 375-381.

Lee, B. 1978. Herbicides under suspicion in Australia. New Sci. 80: 159.

Legg, B.J. and Raupach, M.R. 1982. Markov chain simulation of particle dispersion in inhomogeneous flows: The mean drift velocity induced by a gradient in Euleuin velocity variance. Boundary-Layer Meteorol. 24: 3-13.

Leng, M.L., Ramsey, J.C. and Braun, W.H. 1982. Review of studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in humans including applicators under field conditions. In Pesticide residues and exposure. Edited by J.R. Plimmer. ACS Symp. Ser. 182(11): 133-156.

Ley, A.J. 1982. A random wall simulation of two-dimensional turbulent diffusion in the neutral surface layer. Atmos. Environ. 16(12): 2799-2808.

Libich, S., To, J.C., Frank, R. and Sirons, G.J. 1982. Occupational exposure of herbicide applicators to herbicides used along electric power transmission line right-of-way. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. (In Press)

Linnainmaa, K. 1983. Sister chromatid exchanges among workers occupationally exposed to phenoxy acid herbicides 2,4-D and MCPA. Teratog. Carcinog. Mutag. 3(3): 269-279.

Lippman, M., Yeates, D.B. and Albert, R.E. 1980. Deposition, retention and clearance of inhaled particles. Br. J. Ind. Med. 37: 337-362.

Lisk, D.J., Gutenmann, W.H., Bache, C.A., Warner, R.G. and Wagner, D.G. 1963. Elimination of 2,4-D in the urine of steers fed 4-(2,4-DB) or 2,4-D. J. Dairy Sci. 46: 1435-1437.

MacMahon, B. and Pugh, T.F. 1970. Epidemiology: Principles and methods. Little, Brown and Company, Boston.

Martin, B.K. 1965. Potential effect of the plasma proteins on drug distribution. Nature 207: 274-276.

Mason, R.W. 1975. Binding of some phenoxyalkanoic acids to bovine serum albumin in vitro. Pharmacology 13: 177-186.

Mausner, J.S. and Bahn, A.K. 1974. Epidemiology: An introductory text. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

Maybank, J., Yoshida, K. and Grover, R. 1978. Spray drift from agricultural pesticide applications. J. Air Pollut. Control Assoc. 28(10): 1009-1014.

McArdle, J.J., Guarino, C. and D'Alonzo, A.J. 1980. Neuronal influences on the sensitivity of skeletal muscle to experimental myotonia. Exp. Neurol. 69: 365-372.

McConnell, E.E., Moore, J.A., Haseman, J.K. and Harris, M.W. 1978. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 44: 335-356.

McDonald, M. 1982. Data submitted to authors. Ministry of Natural Resources, New Brunswick.

Milham, S., Jr. 1976. Occupational mortality in Washington State, 1950-1971. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C. DHEW Publ. No. (NIOSH) 76-175.

Milham, S., Jr. 1982. Herbicides, occupation and cancer. Lancet 1464-1465.

Monson, R.C. 1980. Occupational epidemiology. CRC Press Inc., Florida.

Morgan, D.P., Lin, L.I., Saikaly, H.H. 1980. Morbidity and mortality in workers occupationally exposed to pesticides. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9: 349-382.

Nash, R.G., Kearney, P.C., Maitlen, J.C., Sell, C.R. and Fertig, S.N. 1982. Agricultural applicators exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. In Pesticide residues and exposure. Edited by J.R. Plimmer. ACS Symp. Ser. 182(10): 119-132.

Nelson, N.H. and Faust, S.D. 1969. Acidic dissociation constants of selected aquatic herbicides. Environ. Sci. Technol. 3: 1186-1188.

Nielsen, K., Kaempe, B. and Jensen-Holm, J. 1965. Fatal poisoning in man by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D): Determination of the agent in forensic materials. Acta Pharamcol. Toxicol. 22: 224-234.

N. Z. Department of Health. 1977. 2,4,5-T and human birth defects. New Zealand. 40 pp.

Picot, J.C.C. 1983. Personal communication to R. Crabbe. Dept. of Chemical Engineering, University of New Brunswick.

Poland, A.P., Smith, D., Metter, G. and Possick, P. 1971. A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-T plant. Arch. Environ. Health 22: 316-327.

Rao, S., Simpson, S., Kaye, C.I., Rosenthal, F.S. and Cohen, M.M. 1980. Evaluation of chromosome abnormalities in individuals exposed to Agent Orange. Am. J. Hum. Genet. 32(6): 86A.

Rawls, R.L. 1983. Dioxin's human toxicity is most difficult problem. Chem. Eng. News 61(23): 37-50.

Reid, J.D. 1978. Markov chain simulations of vertical dispersion in the neutral surface layer for surface and elevated releases. Boundary Layer-Meteorol. 16: 3-22.

Riihimäki, V., Sisko, A. and Hernberg, S. 1982. Mortality of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid herbicide applicators in Finland. First report of an ongoing prospective cohort study. Scand. J. Work, Environ. Health 8: 37-42.

Riihimäki, V., Asp, S., Pukkala, E. and Hernberg, S. 1983. Mortality and cancer morbidity among chlorinated phenoxy acid applicators in Finland. Chemosphere 12(4/5): 779-784.

Sackett, D. 1979. Bias in analytic research. J. Chronic Dis. 32: 51-63.

Sarma, P.R. and Jacobs, J. 1982. Thoracic soft-tissue sarcoma in Vietnam veterans exposed to Agent Orange. N. Engl. J. Med. 306(18): 1109.

Sauerhoff, M.W., Braun, W.H., Blau, G.E. and Gehring, P.J. 1977. The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) following oral administration to man. Toxicology 8: 3-11.

Schwetz, B., Sparschu, G.L. and Gehring, P.J. 1971. The effect of 2,4-D and esters of 2,4-D on rat embyronal, fetal and neonatal growth and development. Food Cosmet. Toxicol. 9: 801-817.

Schwetz, B.A., Norris, J.M., Sparschu, G.L., Rowe, V.K., Gehring, P.J., Emerson, J.L. and Gerbig, C.G. 1973. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. Environ. Health Perspect. Sept. 87-99.

Seabury, J. 1963. Toxicity of 2,4-D for man and dog. Arch. Environ. Health 7: 202-209.

Singer, R., Moses, M., Valciukas, J., Lilis, R. and Selikoff, I.J. 1982. Nerve conduction velocity studies of workers employed in the manufacture of phenoxy herbicides. Environ. Res. 29: 297-311.

SIPRI. 1983. International Symposium on Herbicides and Defoliants in War: The long-term effects on man and nature. Ho Chi Minh City, 13-20 January 1983. Stockholm International Peace Research Institute.

Smith, A.H., Fisher, D.O., Giles, H.J. and Pearce, N. 1983. The New Zealand soft tissue sarcoma case-control study: Interview findings concerning phenoxyacetic acid exposure. Chemosphere 12(4/5): 565-571.

Smith, C.A.B. 1969. Biomathematics. Vol. 2. Numerical methods, matrices, probability, statistics. Charles Griffin and Co. Ltd., London.

Sparschu, G.L., Dunn, F.L. and Rowe, V.K. 1971. Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. Food Cosmet. Toxicol. 9: 405-412.

Stuart, L. 1977. Inspection of operations. In Environmental surveillance of insecticide spray operations in New Brunswick's budworm-infested forests, 1977. Maritimes Forest Research Centre, Fredericton, New Brunswick. Inf. Report M-X-87. pp. 18-19.

Stuart, L. and Gamble, R.W. 1977. Insecticide spills resulting from aircraft accidents. In Environmental surveillance of insecticide spray operations in New Brunswick's budworm-infested forests, 1977. Maritimes Forest Research Centre, Fredericton, New Brunswick. Inf. Report M-X-87. p. 19.

Sundaram, A. 1983. Development, physicochemical properties and spray behavioral characteristics of fenitrothion and aminocarb emulsion formulations. Forest Pest Management Institute, Canadian Forestry Service. File Report No. 45. Jan. 1983.

Taskar, P.K., Das, Y.T., Trout, J.R., Chattopadhyay, S.K. and Brown, H.D. 1982. Measurement of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) after occupational exposure. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 29: 582-591.

Thompson, D.G., Stephenson, G.R. and Sears, M.K. 1983. Persistence, distribution and dislodgable residues of 2,4-D following its application to turfgrass. Pest. Sci. (In Press)

Todd, R. 1962. A case study of 2,4-D intoxication. Iowa Med. Soc. J. 52: 663-664.

Tomney, T.D., Smedley, J.B., Kristmanson, D.D. and Picot, J.J.C. 1978. The characteristics of drop size distributions generated by aerial spray atomizers. University of New Brunswick, Dept. of Chemical Engineering Report. July 1978.

US Department of Agriculture. 1968. Quantities of pesticides used by farmers in 1964. Economic Research Service, Washington, D.C. Agric. Econ. Report No. 131.

US EPA. 1982. Criteria document for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Prepared by Syracuse Research Corporation for Environmental Criteria and Assessment Office. (Unpublished Draft)

US NAS. 1977. Drinking water and health. National Research Council, Washington, D.C. p. 498. As cited in US EPA (1982).

Wallis, W.E., Van Poznak, A. and Plum, F. 1970. Generalized muscular stiffness, fasciculations, and myokymia of peripheral nerve origin. Arch. Neurol. 22: 430-439.

Warnock, J.W. and Lewis, J. 1978. The other face of 2,4-D: A citizen's report. South Okanagan Environmental Coalition, Penticton, British Columbia.

Wickens, R.H. 1980. A stream tube concept for lift: With reference to the maximum size and configuration of aerial spray emission. Can. Aeronaut. Space J. 26(2): 134-143.

Wigle, D.T. and Mao, Y. 1981. Investigation of potential health effects due to defoliant spraying at Camp Gagetown, New Brunswick. In Ad-hoc Federal-Provincial Committee Report on the Investigation of Base Gagetown Spraying. Health and Welfare Canada.

Wolfe, H.R., Armstrong, J.F., Staiff, D.C. and Comer, S.W. 1972. Exposure of spraymen to pesticides. Arch. Environ. Health 25: 29-31.

Zielinski, W.L. and Fishbein, L. 1967. Gas chromatographic measurement of disappearance rates of 2,4-D and 2,4,5-T acids and 2,4-D esters in mice. J. Agric. Food Chem. 15(5): 841-844.

PUBLICATIONS

of the
du

Environmental Secretariat
Secrétariat de l'environnement

NRCC Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality
CNRC-Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement

NRCC No. CNRC n°	
12678	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Interim Report, Vols. 1, 2. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Rapport provisoire, Tomes 1, 2. 1972. 310 pp. $6.50. (Out of print - Edition épuisée)
14108	Inventory of Pollution-Relevant Research in Canada. Vols. 3, 4. Etat de recherches sur la pollution au Canada. Tomes 3, 4. 1975. 558 pp. $6.50.
12226	Environmental Fluoride (Special Report). 1971. 39 pp.
12226	Le fluor dans l'environnement. 1971. 41 pp.
13079	Detection and Inactivation of Enteroviruses in Water. 1973. 26 pp. $1.25.
13080	Problems and Selection of Topics for Compilation of Cause/Effect Data. 1973. 51 pp. $1.25.
13236	Détection et inactivation des entérovirus dans l'eau. 1973. 30 pp. $1.25.
13339	Problèmes et choix de thèmes en vue d'une compilation de données cause/effet. 1974. 45 pp. $1.25.
13501	The Effects of Pulp and Paper Wastes on Aquatic Life with Particular Attention to Fish and Bioassay Procedures for Assessment of Harmful Effects. 1973. 60 pp. $2.50.
13502	L'effet des déchets de pâtes et papier sur la vie aquatique. 1974. 75 pp. $2.50.
13566	A Criteria Digest on Radioactivity in the Environment. 1974. 53 pp. $1.50.
13567	Un résumé de critères sur la radioactivité dans l'environnement. 1974. 45 pp. $1.50.
13682	Lead in the Canadian Environment. 1973. 116 pp. $2.00. (Out of print - See NRCC 16736).
13683	Le plomb dans l'environnement canadien. 1973. 130 pp. $2.00. (Edition épuisée - voir CNRC 16737).
13684	Picloram: The Effects of Its Use as a Herbicide on Environmental Quality. 1974. 128 pp. $5.00.
13685	Piclorame: les effets de son utilisation comme herbicide sur l'état de l'environnement. 1974. 130 pp. $1.00.
13686	A Method of Monitoring Nationally for Possible Delayed Effects of Various Occupational Environments. 1974. 42 pp. $1.25.
13687	Une méthode de surveillance nationale des effets possibles, à long terme, du milieu professionnel sur la santé. 1974. 40 pp. $1.25.
13688	Environmental Cause/Effect Phenomena Relating to Technological Development in the Canadian Arctic. 1974. 125 pp. $2.00.
13689	Phénomènes environnementaux de cause à effet liés au progrès technique dans l'arctique. 1974. 128 pp. $2.00.
13690	The Application of the Phosphorus Loading Concept to Eutrophication Research. 1974. 42 pp. $1.25.
13691	Application du concept de la vitesse d'apport de phosphore par unité de surface à la recherche sur l'eutrophisation. 1974. 44 pp. $1.25.

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

NRCC No.
CNRC n°

14094 Chlordane: Its Effects on Canadian Ecosystems and Its Chemistry. 1974. 189 pp. $1.00.

14095 Chlordane: ses effets sur les ecosystèmes canadiens et sa chimie. 1975. 192 pp. $1.00.

14096 Photochemical Air Pollution: Formation, Transport and Effects. 1975. 224 pp. $2.50.

14097 La pollution photochimique de l'air: sa formation, son transport et ses effets. 1976. 203 pp. $2.50.

14098 Endosulfan: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 100 pp. $1.25.

14099 Endosulfan: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 98 pp. $1.25.

14100 Waterborne Dissolved Oxygen Requirements and Criteria With Particular Emphasis on the Canadian Environment. 1975. 111 pp. $2.00.

14101 Exigences et critères relatifs à l'oxygène dissous dans l'eau, et leurs particularités à l'environnement canadien. 1976. 111 pp. $2.00.

14102 Methoxychlor: Its Effects on Environmental Quality. 1975. 164 pp. $2.00.

14103 Méthoxychlore: ses effets sur l'état de l'environnement. 1976. 161 pp. $2.00.

14104 Fenitrothion: The Effects of Its Use on Environmental Quality and Its Chemistry. 1975. 162 pp. $2.00.

14105 Fénitrothion: effets de son utilisation sur l'état de l'environnement, et sa chimie. 1976. 164 pp. $2.00.

14106 Arboviruses and Human Health in Canada. 1975. 35 pp. $1.25.

14107 Arbovirus pathogènes au Canada. 1976. 40 pp. $1.25.

14109 Waste Heat in the Aquatic Environment. 1975. 40 pp. $1.00.

14110 Pollution thermique de l'environnement aquatique. 1976. 68 pp. $1.00.

15015 Sulphur and Its Inorganic Derivatives in the Canadian Environment. 1977. 426 pp. $5.00.

15016 Le soufre et ses dérivés minéraux dans l'environnement canadien. 1978. 441 pp. $5.00.

15017 Effects of Chromium in the Canadian Environment. 1976. 168 pp. $2.00.

15018 Les effets du chrome dans l'environnement canadien. 1977. 162 pp. $2.00.

15019 The Effects of Alkali Halides in the Canadian Environment. 1977. 171 pp. $2.00.

15020 Les effets des halogénures alcalins dans l'environnement canadien. 1977. 171 pp. $2.00.

15021 The Effects of Petroleum Refinery Liquid Wastes on Aquatic Life, with Special Emphasis on the Canadian Environment. 1976. 77 pp. $2.00.

15022 Les effets des déchets liquides du raffinage du pétrole sur la vie aquatique, particulièrement dans l'environnement canadien. 1977. 86 pp. $2.00.

15023 NTA (Nitrilotriacetic Acid) - An Ecological Appraisal. 1976. 46 pp. $1.25.

15024 NTA (acide nitrilotriacétique) - une analyse écologique. 1977. 48 pp. $1.25.

15383 Effects of Noise on Man. 1976. 87 pp. $2.50.

15384 Les effets du bruit sur l'homme. 1977. 92 pp. $2.50.

15385 *Bacillus thuringiensis*: Its Effects on Environmental Quality. 1976. 133 pp. $2.00.

15386 *Bacillus thuringiensis*: ses effets sur l'état de l'environnement. 1977. 127 pp. $2.00.

15387 Medicare Data: Its Use in Defining the Effects of the Environment on Health. 1977. 164 pp. $2.50.

15388 Les statistiques de l'assurance-maladie et leur rôle dans la définition de l'influence de l'environnement sur la santé. 1978. 166 pp. $2.50.

NRCC No.
CNRC n°

15389 Fenitrothion: The Long Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems - Current Status. 1977. 18 pp. $1.00.

16074 Fénitrothion: effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers - situation actuelle. 1977. 20 pp. $1.00.

15391 Effects of Arsenic in the Canadian Environment. 1978. 363 pp. $2.00.

15392 Les effets de l'arsenic sur l'environnement canadien. 1979. 415 pp. $2.00.

16073 Proceedings of a Symposium on Fenitrothion: The Long-Term Effects of Its Use in Forest Ecosystems. Comptes rendus du symposium sur le fénitrothion: les effets à long terme de son utilisation dans les écosystèmes forestiers. 1977. 628 pp. $10.00.

16075 Phenoxy Herbicides: Their Effects on Environmental Quality with Accompanying Scientific Criteria for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD). 1978. 440 pp. $10.00.

16076 Herbicides phénoxy - analyse de leurs effets sur l'état de l'environnement accompagnée de critères scientifiques à l'égard de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). 1979. 452 pp. $2.00.

16077 Polychlorinated Biphenyls: Biological Criteria for an Assessment of Their Effects on Environmental Quality. 1978. 172 pp. $2.00.

16078 Polychlorobiphényles: critères biologiques pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1979. 208 pp. $2.00.

16079 Ecotoxicology of Chlorpyrifos. 1978. 314 pp. $2.00.

16080 Ecotoxicologie du chlorpyrifos. 1979. 250 pp. $2.00.

16081 Environmental Fluoride 1977. 1978. 152 pp. $5.00.

16082 Le fluorure dans l'environnement, 1977. 1979. 175 pp. $2.00.

16446 Effects of Ultraviolet Radiation on Man. 1978. 90 pp. $2.00.

16447 Les effets du rayonnement ultraviolet sur l'homme. 1979. 91 pp. $2.00.

16448 The Biological Effects of Radio-frequency and Microwave Radiation. 1979. 244 pp. $5.00.

16449 Effets biologiques des radiofréquences et des micro-ondes. 1980. 244 pp. $5.00.

16450 The Aqueous Chlorination of Organic Compounds: Chemical Reactivity and Effects on Environmental Quality. 1978. 136 pp. $5.00.

16451 Chloration en milieu aqueux de composés organiques: réactivité chimique et effets sur l'état de l'environnement. 1979. 149 pp. $2.00.

16452 Effects of Asbestos in the Canadian Environment. 1979. 185 pp. $3.00.

16453 Les effets de l'amiante dans l'environnement au Canada. 1980. 202 pp. $3.00.

16454 Copper in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1979. 227 pp. $3.00.

16455 Le cuivre dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1980. 249 pp. $3.00.

16736 Effects of Lead in the Environment - 1978. Quantitative Aspects. 1979. 779 pp. $10.00.

16737 Effets du plomb dans l'environnement - 1978. Aspects quantitatifs. 1980. 853 pp. $5.00.

16738 Report of a Special Conference on Hearing Threshold Levels of "Isolated" Human Populations. Comptes rendus du symposium spécial sur les niveaux d'audition des populations humaines "isolées". 1978. 104 pp. $3.00.

16739 Effects of Mercury in the Canadian Environment. 1979. 290 pp. $3.00.

16742 Effets du mercure dans l'environnement au Canada. 1980. 292 pp. $3.00.

NRCC No.
CNRC n°

16740 Carbofuran: Criteria for Interpreting the Effects of Its Use on Environmental Quality. 1979. 191 pp. $2.00.

16741 Carbofurane: critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. 1980. 184 pp. $2.00.

16743 Effects of Cadmium in the Canadian Environment. 1979. 148 pp. $5.00.

16744 Les effets du cadmium dans l'environnement canadien. 1979. 150 pp. $3.00.

16745 Effects of Lead in the Canadian Environment - 1978. Executive Report.
Effets du plomb dans l'environnement canadien - 1978. Rapport administratif.
1979. 24 pp. $1.00.

17581 Water Hardness, Human Health, and the Importance of Magnesium. 1979. 119 pp. $3.00.

17582 Dureté de l'eau, santé et importance du magnésium. 1980. 123 pp. $3.00.

17583 Phthalate Esters in the Aquatic Environment. 1980. 108 pp. $3.00.

17584 Esters phtaliques dans l'environnement aquatique. 1981. 110 pp. $3.00.

17585 Executive Reports: Effects of Chromium, Alkali Halides, Arsenic, Asbestos, Mercury, and Cadmium in the Canadian Environment. 80 pp.
Rapports Administratifs: effets du chrome, des halogénures alcalins, de l'arsenic, de l'amiante, du mercure, et du cadmium sur l'environnement canadien. 92 pp.
1980. $3.00.

17586 A Case Study of a Spill of Industrial Chemicals - Polychlorinated Biphenyls and Chlorinated Benzenes. 1980. $5.00.

17587 Effects of Yellow Phosphorus in the Canadian Environment. 1981. 110 pp. $3.00.

17588 Effets du phosphore blanc sur l'environnement canadien. 1981. 112 pp. $3.00.

17589 Zinc in the Aquatic Environment: Chemistry, Distribution, and Toxicology. 1981. 145 pp. $3.00.

17590 Le zinc dans l'environnement aquatique: chimie, répartition et toxicologie. 1981. 152 pp. $3.00.

18128 Intestinal Parasites of Man in the Canadian Environment. 1980. 69 pp. $2.00.

18129 Les parasites intestinaux de l'homme dans l'environnement canadien. 1980. 70 pp. $2.00.

18130 The Ecological Consequences of Dredging and Dredge Spoil Disposal in Canadian Waters. 1982. 142 pp. $5.00.

18131 Les conséquences écologiques du dragage et de l'élimination des résidus du dragage dans les eaux canadiennes. 1983. 150 pp. $5.00.

18132 Effects of Vanadium in the Canadian Environment. 1980. 94 pp. $2.00.

18133 Effets du vanadium dans l'environnement canadien. 1981. 92 pp. $2.00.

18134 Radioactivity in the Canadian Environment. 1980. 129 pp. $3.00.

18135 La radioactivité dans l'environnement canadien. 1981. 133 pp. $3.00.

18156 The Report of the *ad hoc* Panel Convened by the National Research Council of Canada to Review the Spill of Polychlorinated Biphenyls at the Federal Pioneer Ltd. Site in Regina, Saskatchewan. 30 January 1980. 15 pp.

18467 Hydrogen Sulfide in the Atmospheric Environment: Scientific Criteria for Assessing its Effects on Environmental Quality. 1981. 196 pp. $5.00.

18468 Sulfure d'hydrogène dans l'environnement atmospherique: critères scientifiques pour évaluer ses effets sur la qualité de l'environnement. 1982. 204 pp. $5.00.

NRCC No.
CNRC n°

18469 Ethylenethiourea: Criteria for the Assessment of its Effects on Man. 1980. 149 pp. $3.00.

18470 Ethylène-thiourée: critères pour évaluer ses effets sur l'homme. 1981. 187 pp. $3.00.

18471 Pesticide-Pollinator Interactions. 1981. 190 pp. $5.00.

18472 Interactions entre pesticides et pollinisateurs. 1981. 223 pp. $5.00.

18473 Effects of Aerosols on Atmospheric Processes. 1982. 208 pp. $8.00.

18474 Effets des aérosols sur les processus atmosphériques. 1983. 230 pp. $8.00.

18475 Acidification in the Canadian Aquatic Environment: Scientific Criteria for Assessing the Effects of Acidic Deposition on Aquatic Ecosystems. 1981. 369 pp. $10.00.

18476 Acidification dans l'environnement aquatique au Canada: critères scientifiques pour évaluer les effets du dépôt acide sur les écosystèmes aquatiques. 1982. 377 pp. $10.00.

18564 Effects of Inhaled Particles on Human Health: Influence of Particle Size and Shape. 1982. 177 pp. $8.00.

18565 Effets sur la santé des particules absorbées par voie respiratoire: influence de leur taille et de leur forme. 1983. 195 pp. $8.00

18566 Thermal Effects Upon Fishes. 1982. 200 pp. $8.00.

18567 Effets de la pollution thermique sur les poissons. 1983. 210 pp. $8.00.

18568 Effects of Nickel in the Canadian Environment. 1981. 352 pp. $4.00.

18569 Effets du nickel sur l'environnement canadien. 1982. 347 pp. $4.00.

18570 A Screen for the Relative Persistence of Lipophilic Organic Chemicals in Aquatic Ecosystems - An Analysis of the Role of a Simple Computer Model in Screening.
I. A Simple Computer Model as a Screen for Persistence.
II. An Introduction to Process Analyses and Their Use in Preliminary Screens of Chemical Persistence.
1981. 302 pp. $8.00.

18571 Contrôle de la persistance relative de produits organiques lipophiles dans les écosystèmes aquatiques - analyse du rôle d'une simple simulation par ordinateur. 1982. 335 pp. $8.00.

18572 Effects of Propoxur on Environmental Quality with Particular Reference to its Use for Control of Biting Flies. 1982. 238 pp. $8.00.

18573 Les effets du propoxur sur la qualité de l'environnement, notamment quant à son emploi dans la lutte contre les insectes piqueurs. 1982. 253 pp. $8.00.

18574 Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins: Criteria for Their Effects on Man and his Environment. 1981. 251 pp. $8.00.

18575 Polychlorodibenzo-p-dioxines: critères relatifs à leurs effets sur l'homme et son environnement. 1982. 276 pp. $8.00.

18576 Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins: Limitations to the Current Analytical Techniques. 1981. 184 pp. $8.00.

18577 Polychlorodibenzo-p-dioxines: limites des méthodes analytiques actuelles. 1982. 186 pp. $8.00.

18578 Chlorinated Phenols: Criteria for Environmental Quality. 1982. 191 pp. $8.00.

18579 Chlorophénols: critères pour évaluer leurs effets sur l'état de l'environnement. 1982. 217 pp. $8.00.

18976 Farm Animal Manures in the Canadian Environment. 1983. 139 pp. $8.00

18977 L'effet du fumier dans l'environnement canadien. 1983. 145 pp.

18978 Workshop on the Combined Effects of Xenobiotics.
Atelier sur les effets combinés des xenobiotiques.
1982. 253 pp. $8.00.

NRCC No.
CNRC n°

18979 Aminocarb: The Effects of its Use on the Forest and the Human Environment. 1982. 253 pp. $8.00.

18980 Aminocarbe: effets de son utilisation sur la forêt et l'environnement. 1983. 271 pp. $8.00

18981 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Aquatic Environment: Formation, Sources, Fate and Effects on Aquatic Biota. 1983. 209 pp. $8.00

18983 The Need for New Directions in Toxicological Funding.
Le besoin d'une nouvelle politique en ce qui concerne les subventions dans le domaine toxicologique.
1982. 11 pp. $2.00.

19244 Ultrasound: Characteristics and Biological Action. 1981. 284 pp. $8.00.

19245 Les ultrasons: caractéristiques et action biologique. 1982. 284 pp. $8.00.

19246 The Effects of Cyanides on Aquatic Organisms with Emphasis upon Freshwater Fishes. 1982.
139 pp. $5.00.

19247 Effets des cyanures sur les organismes aquatiques, notamment sur les poissons d'eau douce.
1983. 144 pp. $5.00.

19248 Biting Flies in Canada: Health Effects and Economic Consequences. 1982. 157 pp. $5.00.

19249 Insectes piqueurs au Canada: effets sur la santé et conséquences économiques. 1983. 169 pp.
$5.00.

19250 Radioactivity in the Canadian Aquatic Environment. 1983. 292 pp. $8.00

19251 La radioactivité dans l'environnement aquatique an Canada. 1983. 292 pp. $8.00

19252 Data Sheets on Selected Toxic Elements. 1982. 61 pp. $5.00.

19253 Fiches de données sur certains éléments toxiques. 1983. 48 pp. $5.00

20640 Cold: Special Aspects in the Canadian North. 1983. 33 pp. $3.00.

20641 Aspects particuliers du froid dans le nord canadien. 1983. 33 pp. $3.00

20642 Proceedings of a Symposium on Monitoring and Assessment of Airborne Pollutants with Special Emphasis on Long-range Transport and Deposition of Acidic Materials *and* Workshop on Air and Precipitation Monitoring Networks.
Comptes rendus du symposium sur la surveillance et l'évaluation des polluants en suspension dans l'air et notamment sur le transport à grande distance et le dépôt de substances acides *et* Atelier sur les réseaux de surveillance de l'air et des précipitations.
1983. 502 pp. $8.00.

20643 Interactions of Selenium. 1983. 85 pp. $5.00

20644 Interactions du sélénium avec d'autres éléments. 1983. 85 pp. $5.00

20645 Impact Assessments in Lotic Environments - Methoxychlor. 1983. 130 pp. $5.00

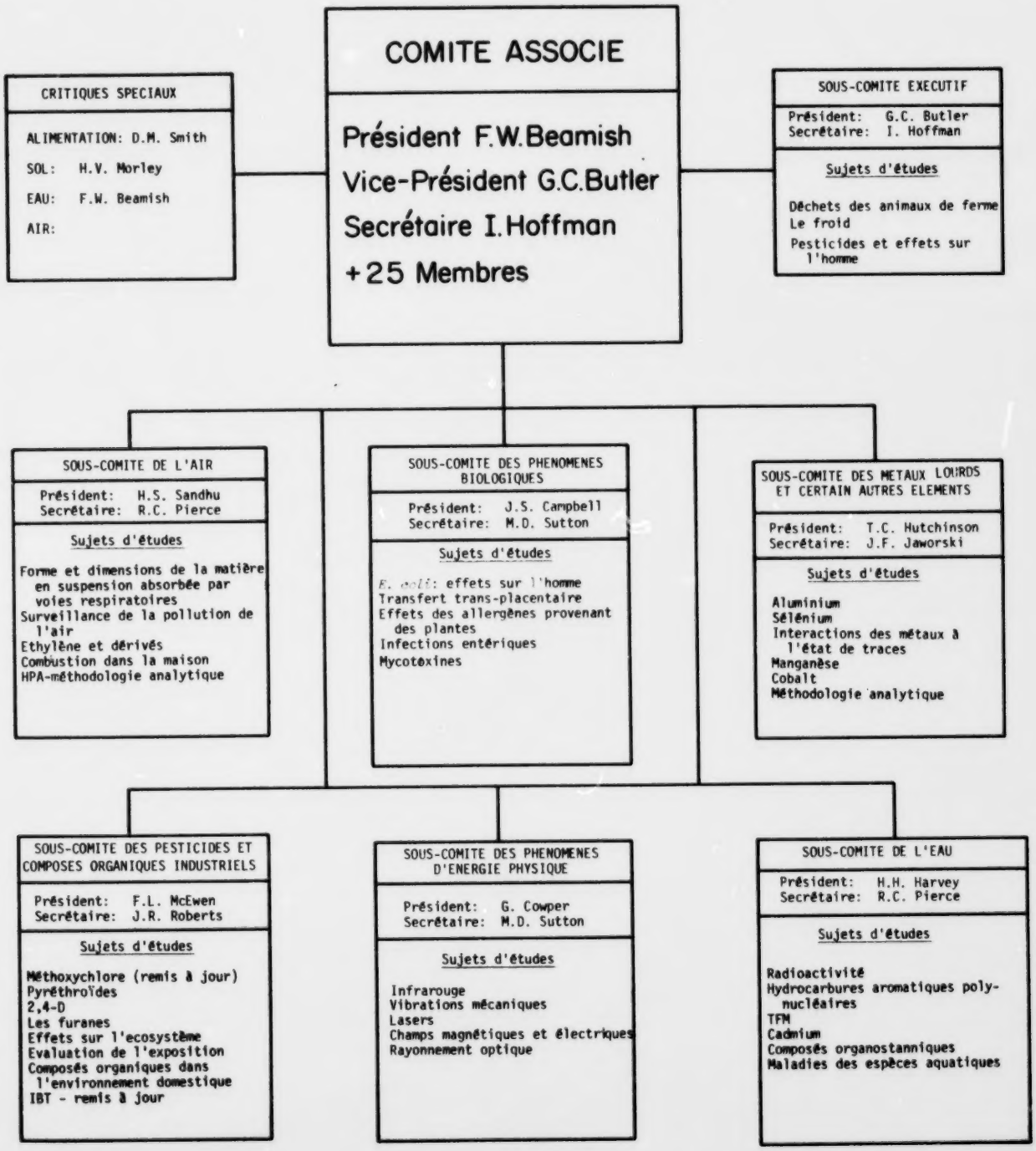
20646 Evaluation des effets du méthoxychlore dans les milieux lotiques. 1984. 144 pp. $5.00

20647 2,4-D: Some Current Issues. 1983. 99 pp. $5.00

Available through prepaid purchase orders from

En vente, moyennant commandes prepayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

ORGANIGRAMME

COMITE ASSOCIE SUR LES CRITERES SCIENTIFIQUES CONCERNANT L'ETAT DE L'ENVIRONNEMENT